

DAS VERHALTEN
DER FERMENTAKTIVITÄTEN
DER GOT, GPT, LDH UND MDH
IM SERUM IN VERSCHIEDENEN
GEBURTSHILFLICHEN UND
GYNÄKOLOGISCHEN SITUATIONEN

Ulrich Knüppel

Mainz 1966

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
Direktor Professor Dr. med. Thomsen

DAS VERHALTEN DER FERMENTAKTIVITÄTEN DER
GOT, GPT, LDH UND MDH IM SERUM IN VER-
SCHIEDENEN GEBURTSHILFLICHEN UND
GYNÄKOLOGISCHEN SITUATIONEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

vorgelegt von

Ulrich Knüppel

aus Freital/Sachsen

Mainz 1966

Dekan : Prof. Dr. med. G. Korting
Referent : Prof. Dr. med. G. Stark
Korreferent : Prof. Dr. med. K. Thomsen

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Februar 1966



I N H A L T

I.	HINFÜHRUNG ZUM THEMA	1
A)	Zellfermente	1
	1. Allgemeine Einleitung	1
	2. Vorkommen und Bildung der Fermente	2
	3. Chemische Natur der Fermente	3
	4. Wirkungsweise der Enzyme und Reaktionskinetik	4
	5. Steuerung der Enzymwirkung	6
	6. Einteilung der Fermente	6
B)	"Serumfermente"	8
	1. Pathogenese der Fermentausschüttung	8
	2. Fermentelimination aus dem Serum	16
	3. Empfindlichkeit und Spezifität der Fermentanalyse	18
C)	Dehydrogenasen und Transaminasen unter verschiedenen pathologischen Bedingungen	22
	1. Herzinfarkt	22
	2. Lebererkrankungen	22
	3. Krebserkrankungen	24
	4. Haematologische Erkrankungen	24
	5. Infektionskrankheiten	25
	6. Myopathien	25
	7. Nierenerkrankungen	25
	8. Vergiftungen	26
	9. Körperliche Belastung	26
D)	Verhalten der Serumfermente in geburtshilflichen und gynäkologischen Fällen	26
	1a. Normale Schwangerschaft	26
	1b. Intrauteriner Fruchttod	29
	1c. Aborte	29
	1d. Gestosen	29
	2. Dehydrogenasen und Transaminasen im Nabelschnurblut	31
II.	METHODIK	33
A)	Eigenschaften der Transaminasen GOT und GPT	33
B)	Eigenschaften der Dehydrogenasen LDH und MDH	36

	Seite
II. METHODIK	33
C) Fermentaktivitätsbestimmungen mittels DPNH+ H ⁺	38
D) Definition der Einheiten	40
III. STATISTISCHE BERECHNUNGEN	42
IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	44
A) Durchführung der Bestimmungen	44
B) Prinzip der Methode	45
C) Messung der Fermentaktivitäten	46
D) Berechnung der Aktivität in WROBLEWSKI-Einheiten	49
E) Untersuchungsmaterial	49
V. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	67
VI. ZUSAMMENFASSUNG	72
VII. LITERATUR	
VIII. LEBENS LAUF	

I. H I N F Ü H R U N G Z U M T H E M A

A) ZELLFERMENTE

1. Allgemeine Einleitung

In der klinisch - chemischen Diagnostik spielt das Indikatorprinzip eine tragende Rolle. Schon frühzeitig in der Geschichte der Medizin wurden Indikatoren auf dem Boden reiner Empirie zur Erkennung pathologischer Zell-, Organ- und Systemfunktionen des Organismus herangezogen. In diesem Rahmen nimmt die quantitative und qualitative Diagnose der Eiweißkörper eine besondere Stellung ein. So wurden die Serumeiweißkörper 1854 von LERCH durch Essigsäurefällung und Erhitzen dargestellt und mit 7, 15 g% gravimetrisch quantitativ bestimmt, VOGEL klassifizierte 1845 bereits quantitative wie qualitative Änderungen der Bluteiweißkörper, BENCE-JONES beschrieb 1848 den nach ihm benannten Eiweißkörper im Harn, der als spezifischer Indikator zur Erkennung des multiplen Myeloms in die Klinik eingeführt ist,

Erscheinungen, die auf die katalysatorische Funktion von Eiweißkörpern, d. h. auf die Wirkung von Fermenten zurückgehen, sind teilweise bereits seit dem Mittelalter bekannt. So wußte man schon lange, daß Fleischstückchen, die in Magensaft gelegt werden, bald verschwinden, d. h. daß eine Zersetzung stattfinden muß. Aber erst vor hundert Jahren begann man die Ursachen hierfür, nämlich die ersten Enzyme, kennenzulernen.

Die Bedeutung der Enzyme war sehr bald erkannt. Nach WILLSTÄTTER "ist das Leben nichts anderes als die geregelte Zusammenwirkung enzymatischer Prozesse". Und im Leitsatz der "Klinischen Enzymologie" von ABDERHALDEN heißt es: Krankheiten sind Störungen im harmonischen Zusammenwirken von Fermenten.

Mit der fortschreitenden Erforschung fermentativer Funktionen von Eiweißkörpern wurden um die Jahrhundertwende zum ersten Male die Fermente in der Diagnostik benutzt. RONA (162a) führte die Blutlipase und WOHLGEMUTH (216) die Blutdiastase als brauchbaren, halbwegs spezifischen Indikator der Pankreassekretionsfunktion ein.

Besonders wegen ihrer Spezifität wurden die Enzymreaktionen sehr schnell beliebt. Denn jedes Ferment hat einen spezifischen Angriffspunkt in den spaltenden und aufbauenden Umwandlungsprozessen des Organismus und unterscheidet sich grundsätzlich in seiner Struktur, der Art seiner Wirkung und der Substratspezifität.

OTTO WARBURG (205, 206) hat hinsichtlich der Problemstellung sowie methodisch der klinischen Fermentforschung einen außerordentlichen Impuls gegeben. Er hat einmal zu Beginn der dreißiger Jahre die optische Methode zur Testung von Fermenten entdeckt und später die im Vergleich zum Normalen hohen Aktivität glykolytischer Fermente tumortragender Ratten nachgewiesen.

Die Fermente oder Enzyme sind Biokatalysatoren. Sie ermöglichen Stoffwechselumsätze im Organismus, die sonst bei Körpertemperatur nicht oder nur sehr langsam ablaufen würden. Die Umsetzungen werden somit von der Zelle mittels ihrer Enzyme gesteuert, die sehr spezifisch wirken. Je nach dem, welche Enzyme gerade zur Verfügung gestellt werden, kommt es zu einer Auswahl der Substanzen, an denen die Reaktionen vollzogen werden.

Die Fermente (als Katalysatoren) verändern jedoch nicht das Gleichgewicht einer Reaktion, sie erleichtern lediglich deren Beginn, indem sie die zugehörige Aktivierungsenergie verringern.

Die Zahl der Fermente ist entsprechend dem engen Wirkungsbereich der einzelnen Fermente sehr groß. So kommen in einer Leberzelle zwischen 1 000 und 10 000 verschiedene Enzyme vor.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß jeweils ein Gen verantwortlich ist für die Bildung eines bestimmten Enzyms. Die Zahl der Gene würde also der Zahl der Enzyme entsprechen.

2. Vorkommen und Bildung der Fermente

Früher stellte man die in den Sekreten der Verdauungsdrüsen enthaltenen und abgetrennt von der Zelle ihre biologischen Aufgaben vollziehenden Fermente als "ungeformte Fermente" denjenigen gegenüber, die in der Zelle selber den Stoffumsatz besorgen. Diese hielt man für Zellbestandteile, die notwendigerweise nur an die Zellstruktur gebunden wirken können; sie wurden dementsprechend als geformte Fermente oder Enzyme bezeichnet. Die Unterscheidung schien berechtigt, da es zunächst nicht gelang, die Enzymwirkung von den Zellen abzutrennen und in strukturloser Lösung zu untersuchen. Nachdem jedoch durch BUCHNER (1897) gezeigt worden war, daß man das Gärungsferment, die Zymase, die als das Urbild des Enzyms galt, aus der Hefezelle herauslösen kann, wenn man die Zellen durch Verreiben mit Quarzsand zerstört und sie dann nach Vermengen mit Kieselgur unter hohem Druck auspreßt, ist eine prinzipielle Trennung der Begriffe Ferment und Enzym nicht mehr statthaft: "Enzym" und "Ferment" sind verschiedene Bezeichnungen für den gleichen Begriff (111).

Ein und dasselbe Ferment ist verschieden fest an das Protoplasma der Zelle gebunden. Als Lysoenzym bezeichnet man deshalb die abtrennbare, als Desmo-

enzym die gebundene Form desselben Fermentes (WILLSTÄTTER). Die Desmoenzyme sind, da sie zum mindesten teilweise recht fest in die Zellstruktur eingebaut sind, nur an bestimmten Orten der Zelle zu finden. Wahrscheinlich spielen sich die katalytischen Vorgänge an den "inneren Oberflächen" der Zelle ab.

Die Enzyme kommen nur in belebter Materie vor, vorwiegend intrazellulär, und müssen von den Organismen gebildet werden. Sie können ihre Wirkung jedoch auch losgelöst vom Organismus entfalten. Mehrere Fermente sind nicht nur an eine Zellfraktion gebunden; von der Lipase z. B. finden sich 42 % im Zellplasma, 17 % in den Mitochondrien, 19 % in den Mikrosomen und 4 % im Zellkern (157).

Zur Isolierung und Reindarstellung der Zellfermente bedient man sich zellfraktionierender Methoden (Ultrazentrifuge). Seit der ersten Kristallisierung eines Fermentes, der Urease (SUMNER 1926; 192), ist es bis jetzt gelungen, etwa 70 Enzyme zu gewinnen.

Da die Fermente Eiweißkörper sind, bedient sich ihre Reinigung bis zur Reindarstellung oder Kristallisation der Methoden der Eiweißgewinnung (111).

3. Chemische Natur der Fermente

Lange Zeit war die chemische Natur der Fermente unbekannt. 1926 gelang SUMNER die Kristallisation der Urease und der Nachweis, daß sie ein Eiweißkörper ist. Seitdem sind zahlreiche Fermente kristallisiert und ebenfalls als Eiweißkörper identifiziert worden.

Der andere wichtige Ausgangspunkt für unsere heutige Vorstellung von der chemischen Natur der Fermente sind Beobachtungen, die schon vor längerer Zeit bei der alkoholischen Gärung der Hefe gemacht wurden. HARDEN und YOUNG fanden, daß die Zymase, wie man die Gesamtheit der Hefefermente bezeichnete, nur wirksam ist in Gegenwart eines Faktors, der sie in der Hefe begleitet, der aber im Gegensatz zu der Zymase dialysabel ist und durch Erhitzen nicht zerstört wird. Man hat ihn als Co-Zymase bezeichnet. Das vollständige Gärferment setzt sich aus zwei Teilen zusammen, aus einer thermostabilen Co-Zymase und einer thermolabilen Apo-Zymase; beide zusammen ergeben erst das eigentliche Ferment, die Holo-Zymase.

Auch für andere Fermente wurde ein ähnliches Bauprinzip nachgewiesen, so daß also die Bezeichnung

Co-Ferment + Apo-Ferment = Holo-Ferment

allgemeinere Gültigkeit hat.

Es handelt sich also um Proteide, d. h. zusammengesetzte Eiweißverbindungen; Prosthetische Gruppe (Nichteiweiß) + Protein. Das Apo-Ferment bewirkt die

Spezifität des Holo-Enzyms, d. h. Auswahl von Substrat, während das Co-Enzym als unspezifische Wirkungsgruppe zu betrachten ist.

(Daneben gibt es bei den Fermenten auch reine Proteine, d. h. reine Eiweiße. Einen solchen Aufbau haben z. B. Pepsin und Trypsin).

Als Beispiel für Coenzyme sei auf das DPN verwiesen, das Coenzym der Dehydrogenasen. Die Auswahl der zu dehydrierenden Stoffe wird von den Protein-komponenten getroffen. Jede Dehydrogenase wird demnach ein anderes Apoferment haben, während das Coenzym, in diesem Fall DPN, immer dasselbe ist. Das DPN bindet den bei der Dehydrierung anfallenden H, wird also reduziert (DPN-H). DPN-H kann dann den H an einen geeigneten Acceptor weitergeben.

Die Coenzyme haben immer ein viel kleineres Molekulargewicht als das Apoferment. Zuweilen enthalten sie Metalle (Fe, Cu, Zn, Mn u. a.) als wesentlichen Faktor oder das Metall ist allein mit dem Protein verbunden. Solche Fermente sind dann also Metallproteide.

Beispiel: Cytochrome, die alle Fe enthalten.

Das Apoferment verleiht dem Enzym Kolloidcharakter.

4. Wirkungsweise der Enzyme und Reaktionskinetik

In allen chemischen Reaktionen stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht ein, das dem Massenwirkungsgesetz entspricht. Wie schon erwähnt, beeinflussen die Enzyme das Gleichgewicht der Reaktion nicht, sondern setzen lediglich die Aktivierungsenergie herab, die zur Einleitung der Reaktion erforderlich ist. Dabei wird das Substrat zur Aktivierung kurzfristig an die Oberfläche des Enzyms gebunden:

1. Stufe: $\text{Enzym} + \text{Substrat} \rightleftharpoons \text{Enzym-Substrat-Komplex}$

2. Stufe: $\text{Enzym-Substrat-Komplex} \rightleftharpoons \text{Enzym} + \text{Reaktionsprodukte}$.

In der Endstufe wird das Enzym also wieder unverändert abgespalten. Die Bindung an das Enzym erfolgt über sogenannte "binding site", die sich immer am Proteinbestandteil des Enzymmoleküls befinden (111).

Die vom Massenwirkungsgesetz geforderte Einstellung eines Gleichgewichtes wird jedoch nicht bei allen Fermentreaktionen beobachtet, besonders dann nicht, wenn bei den Spaltungen größere Energiemengen freigesetzt werden. In solchen Fällen erfordert die Umkehr der Spaltung, die Synthese, die Zufuhr mindestens der gleichen Energiemenge, die bei der Spaltung freigesetzt wurde, aus anderen Reaktionen. Die dafür nötigen Energiemengen besitzt der Organismus in sogenannten energiereichen Phosphatbindungen.

Die Intensität, das Ausmaß der Reaktion, hängt ab von der Zahl der Zusammenstöße der Enzym- und Substratmoleküle, d. h. von der Temperatur (RGT-Regel)

und der Konzentration (Massenwirkungsgesetz) der beteiligten Stoffe. Die Abhängigkeit der Fermentaktivität vom p_H -Wert wird durch die Annahme erklärt, daß die Fermente als Elektrolyte aufzufassen sind und dadurch in ihrer Dissoziation von der Reaktion ihrer Umgebung abhängen, daß also entweder das Ferment oder das undissoziierte Ferment wirksam sind (MICHAELIS). Eine andere Theorie nimmt an, daß die p_H -Abhängigkeit nicht auf der Ladung des Fermentes selber, sondern auf der des Substrates beruht (NORTHROP). Jedoch herrscht bis jetzt noch keine volle Klarheit über die Ursachen der Änderung der Fermentwirkung mit der Wasserstoffionenkonzentration.

Die Intensität ist aber vor allem auch abhängig, wie jede chemische Reaktion, von der Affinität zwischen den reagierenden Verbindungen, in diesem Fall von dem Bindungsbestreben Enzym zu Substrat. Ein Maß für die Affinität ist die Michaeliskonstante:

$$K_m = \frac{1}{A}$$

A = Affinität

K_m = Michaeliskonstante; sie gibt an, bei welcher Substratkonzentration die Halbsättigung des Enzyms erreicht ist.

Die Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion wird durch die Umsatzzahl oder Wechselzahl wiedergegeben. Sie gibt an, wieviele Mole Substrat in einer Minute von einem Mol Enzym umgesetzt werden können. Je größer diese Zahl (turnover number) ist, um so wirksamer wird das Enzym sein. Für die Aldolase beträgt sie $7 \text{ mal } 10^3$, für die Saccharase $4 \text{ mal } 10^4$, für die Katalase $5 \text{ mal } 10^6$.

Die Frage nach dem Mechanismus der Fermentwirkung hängt aufs engste zusammen mit der Frage nach der Natur der Ferment-Substratbindung. Prinzipiell könnte diese auf zwei verschiedenen Wegen zustande kommen, entweder als Adsorptionsbindung, d. h. nach Art einer unspezifischen Oberflächenwirkung, oder durch echte chemische Bindung.

Der ganze Fermentkomplex ist kolloider Natur, und sein Kolloidzustand ist von wesentlicher Bedeutung für seine Funktion (111). Es ist deshalb wahrscheinlich, daß der ständige Wechsel im Bindungszustand des Fermentes nicht ohne Rückwirkung auf seinen Kolloidzustand ist, und daß mit der Änderung des Kolloidzustandes die Wirkung immer schlechter werden muß. Das wird sich besonders dann zeigen, wenn ein Ferment aus dem Organismus herausgelöst und in Lösung untersucht wird.

5. Steuerung der Enzymwirkung

Die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen Ferment und Substrat ist außerordentlich groß; so kann z. B. ein Molekül Katalase je Sekunde fünf Millionen Moleküle Wasserstoffsuperoxyd zerlegen.

Sehr niedrige Enzymkonzentrationen können bei ungehinderter Wirkungsmöglichkeit riesige Mengen von Substrat verarbeiten. Die Tätigkeit der Enzyme muß also von der Zelle gesteuert werden: 1. durch Aktivatoren, die die Enzymwirkung fördern, 2. durch Inhibitoren, die sie hemmen. Aktivatoren und Inhibitoren sind als Effektoren der Fermentwirkung bezeichnet worden.

Weitere Beeinflussung durch: 3. Temperatur (maximale Steigerung bis 50 Grad Celsius, darüber hinaus kommt es zur Denaturierung des Fermenteiweißes), 4. Regulierung des p_H -Wertes entsprechend dem Optimum der Enzyme, 5. Förderung durch Anwesenheit bestimmter Ionen.

Es gibt zwei Möglichkeiten der Enzymhemmung:

1. Kompetitive, d. h. reversible Hemmung
 - a) durch Verdrängung der prosthetischen Gruppe, z. B. durch Antivitamine
 - b) durch Substratverdrängung
2. Nichtkompetitive, d. h. irreversible Hemmung
 - a) durch Enzymstörung, z. B. Oxydation
 - b) durch Blockierung der Wirkgruppe, etwa durch Komplexbildung.

6. Einteilung der Fermente

Außer der Einteilung nach der Funktion der Fermente, ist auch eine Einteilung nach chemischen Standpunkten möglich. Früher unterschied man nur Hydrolasen (sie spalten Substrate unter Mithilfe von Wasser) und Desmolasen (sie spalten die C-C-Bindungen der Substrate). Die Zahl der bekannten Fermentwirkungen wurde aber im Laufe der Zeit zu groß und diese Einteilung damit zu eng. Von HOFFMANN-OSTENHOF (111) wurde deshalb eine andere Einteilung mit fünf Hauptgruppen vorgeschlagen: 1. Hydrolasen, 2. Transferasen, 3. Oxydoreduktasen, 4. Synthesen und Lyasen, 5. Isomerasen und Racemasen.

Die beste Einteilung ist wohl die nach der funktionellen Bedeutung der Serumfermente, nach ihrer Herkunft und Konzentration (71):

1. Plasmaspezifische Fermente:

z. B. : Prothrombin; Plasminogen; Coeruloplasmin;
Lipoproteinlipase; Pseudocholinesterase.

2. Sekretfermente:

z. B. : Pankreas-, Parotis- α -Amylase; Prostata-,
Gallengangsphosphatase; Pepsinogen.

3. Zellfermente:

a) Organspezifische Fermente:

z. B. Leber-Arginase, -Alkoholdehydrogenase,
-Sorbitdehydrogenase; Knochenphosphatase.

b) Hauptkettenfermente:

z. B. Lactat-, Malat-Dehydrogenase;
Glutamat-Oxalacetat-, Glutamat-Pyruvat-
Transaminase.

Abkürzungen:

In Anpassung an die im internationalen Schrifttum üblichen Abkürzungen haben sich in den letzten Jahren auch in deutschen Arbeiten die folgenden Bezeichnungen eingebürgert:

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	= GOT,
Glutamat-Pyruvat-Transaminase	= GPT,
Lactat (Milchsäure)-Dehydrogenase	= LDH,
Malat (Äpfelsäure)-Dehydrogenase	= MDH.

Beziehen sich die angegebenen Aktivitätswerte eines Fermentes auf dessen Aktivität im Serum, so werden im Schrifttum die Abkürzungen häufig durch Voranstellen eines S-(erum) ergänzt. Trotz sachlicher Bedenken (es werden keine "Serumfermente", sondern Zellfermente im Serum bestimmt) haben wir diese Bezeichnungen übernommen.

B) "SERÜMFERMENTE"

1. Pathogenese der Fermentausschüttung

Da das Plasma selbst keine Proteine und damit keine Enzyme bildet, muß der normale Plasmaenzymgehalt von Fermenten herrühren, die außerhalb des Plasma in den Zellen des Organismus gebildet werden.

LDH, MDH und Transaminasen sind als sogenannte Hauptkettenenzyme in den Intermediärstoffwechsel eingeschaltet. Sie katalysieren auf den verschiedenen Wegen und Cyclen des Stoffwechsels (Glykolyse, Zitronensäurecyclus, Pentosephosphat-Cyclus) wichtige Zwischenreaktionen beim Abbau und bei der Umwandlung von Körperstoffen. In den Zellen, dem Ort ihrer Wirkung, sind die Fermentproteine hochkonzentriert, der Konzentrationsgradient zwischen intra- und extrazellulärem Raum bzw. dem Plasma liegt in der Größenordnung $1:10^2$ bis $1:10^5$ (71). Das im Plasma nachweisbare Enzym der Hauptkettenenzyme stammt aus den Körperzellen.

Die Höhe der Aktivitätswerte im Plasma wird vor allem durch zwei Faktoren beeinflusst: durch Größe und Geschwindigkeit des Fermentübertrittes aus den Zellen in das Plasma und durch das Ausmaß des Fermentschwundes in oder aus dem Plasma. Auffallend ist dabei die unterschiedliche Austrittsgeschwindigkeit der Fermente. Neben dem Molekulargewicht und der Molekülstruktur spielt möglicherweise die Lokalisation der Fermente in der Zelle eine Rolle (3).

Es läßt sich aber nicht unterscheiden, ob einem Aktivitätsanstieg eine Zunahme der Fermentproteinkonzentration im Plasma zugrunde liegt oder ob sich lediglich die Konzentration eines Stoffes geändert hat, der die Geschwindigkeit des Substratumsatzes aktiviert oder hemmt (siehe weiter unten).

Eine Abnahme der Serumaktivität tritt nur dann ein, wenn ein Ferment im Bereich eines ganzen Organes stark inhibiert wird und wenn dieses Organ normalerweise die einzige Quelle ist, aus der das Enzym bei Gesunden in das Blut gelangt.

Unter normalen Bedingungen tritt infolge der Zellmauserung und der physiologischen Undichte ein typischer Satz von Fermenten in kleinster Konzentration ins Serum über (71). Dort kommt ein Fließgleichgewicht zustande, dessen Dynamik im wesentlichen von den Zellzerfallsraten und der Inaktivierung bzw. Ausscheidung der Fermente bestimmt wird.

An der Zellmauserung dürften die Zellen des höchsten Umsatzes im wesentlichen teilnehmen. Dazu gehören in erster Linie die Zellen des Knochenmarkes, vor allem die Erythrozyten, dann die Leukozyten und Thrombozyten, in zweiter Linie die Zellen des Magen-Darm-Traktes und schließlich die Leberzellen. Be-

stätigt wurde diese Annahme durch die elektrophoretische Differenzierung der LDH: hierbei fanden sich nicht nur die Erythrozytenfraktionen, sondern auch Banden mit LDH-Aktivität, deren Wanderungsgeschwindigkeit den in der Muskulatur bzw. der Leber vorkommenden Fraktionen entspricht (3).

Hinsichtlich der Ursachen der pathologisch gesteigerten Serumaktivität von Fermenten bei verschiedenen Erkrankungen - z. B. der Transaminasen und der Milchsäuredehydrogenase bei Hepatitis oder Herzinfarkt - werden hauptsächlich zwei verschiedene Meinungen vertreten.

Ein Teil der Untersucher nimmt an, daß die Aktivitätszunahme der Serumfermente durch den Einstrom von Enzymen aus stark geschädigten, hauptsächlich nekrotischen Organzellen in das Blut zustande kommt (41, 44, 169, 181, 223). Da einige Enzyme in bestimmten Organen besonders angereichert sind (z. B. GPT in der Leber, GOT im Herzmuskel), ist nach dieser Vorstellung der Aktivitätszuwachs des betreffenden Fermentes im Serum zugleich ein direkter Hinweis auf das geschädigte Organ. Beim Myokardinfarkt (2, 99, 136, 163, 220) und bei der Hepatitis bzw. der toxischen Leberschädigung (52, 127, 128) konnte auch tierexperimentell eine Relation zwischen Ausdehnung der Nekrose bzw. Schwere der Parenchymschädigung und den dabei zu beobachtenden Fermentaktivitätserhöhungen nachgewiesen werden. Diese experimentellen Ergebnisse scheinen sich auch in der Klinik mit gewissen Einschränkungen zu bestätigen (99, 100).

Beim Myokardinfarkt ist die prozentuale Letalität bei Patienten mit höheren Fermentaktivitätswerten größer als die bei Patienten mit niedrigeren Fermentaktivitätswerten (20, 24, 98). Dazu wurde eine gewisse Parallelität zwischen den Fermentaktivitätserhöhungen und den EKG-Veränderungen beim Myokardinfarkt festgestellt (25, 101).

Eine weitere Stütze der Erklärung der Fermentaktivitätserhöhung im Serum durch Einstrom von Fermenten aus nekrotischen Zellen in das Blut brachten die experimentellen Befunde, daß im infarzierten Gebiet eine erhebliche Abnahme des Fermentgenaltes festzustellen ist (126, 135), und im Koronarvenenblut auch höhere Fermentwerte als im Femoralvenenblut beobachtet werden (135). KUTSCHERA (97) ging von der Vorstellung aus, daß es durch Zellnekrosen zu einer Erhöhung der Transferasen (LDH, GOT, GPT) im Serum kommt, und daß mit dem Zellzerfall eine vermehrte N-Anreicherung im Urin einhergehen muß. Bei Myokardinfarkt fand sich diese Annahme bestätigt, nicht aber bei der Hepatitis. Der Autor glaubt, daß die Erhöhung der Enzyme im Serum bei Myokardinfarkt durch den Zellzerfall selbst bedingt, bei der Hepatitis hingegen lediglich als Ausdruck eines Fermentanstieges der Leberzelle aufzufassen sei. BRÜDIGAM und SCHNEIDER (24) beobachteten Aktivitätsansteige der SGOT und Aldolase vorwiegend bei Erkrankungen solcher Organe, die durch einen

besonderen Fermentreichtum ausgezeichnet sind. Auf Grund dieser und anderer Beobachtungen nehmen sie an, daß die Serumfermentaktivitätserhöhung ein spezifischer Ausdruck einer Nekrose bzw. einer schweren Parenchymschädigung eines fermentreichen Organes ist. Hier besonders bei Schädigungen des Herzens und der Leber, die auch charakteristischerweise die höchsten Fermentaktivitätsanstiege erkennen lassen. Nach Meinung der Autoren sind die durch die Erkrankung ausgelösten Allgemeinreaktionen, insbesondere die Umstellung des kardiovaskulären Systems, nicht an der Serumaktivitätserhöhung beteiligt.

Gegen die Nekrosetheorie werden verschiedene Einwände vorgebracht, so vor allem, daß unter den meisten klinischen und experimentellen Bedingungen das Fermentmuster des Serums nicht mit dem Fermentmuster des erkrankten Organes übereinstimme.

HESS (72) berechnete, daß bei einer akuten Hepatitis täglich etwa 20 g Leber zerfallen müßten, sofern alle Fermenterhöhungen im Serum nur aus nekrotischen Zellen stammen würden; das sei aber keinesfalls möglich.

Aber dem Argument, daß die Fermentmengen, die im Serum auftreten, viel zu groß seien, als daß sie z. B. allein aus einer Myokardnekrose stammen könnten (HAUSS, 64), widersprechen die Ergebnisse von BRÜDIGAM (24): An Hand mathematischer Berechnungen besteht danach kein Grund, die Herkunft der nach einem Infarkt vermehrt im Serum auftretenden GOT in ein anderes Organ zu verlegen. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen reicht demnach der Fermentgehalt des Herzmuskels völlig aus, eine signifikante, längere Zeit anhaltende Fermentaktivitätserhöhung im Serum zu bewirken.

Nun hat LAUDAHN (107) aber darauf hingewiesen, daß ein Rückschluß von der Serumaktivität der Fermente auf die Menge des zerfallenden Organgewebes an sich kaum möglich ist.

Es wird - bei unbekannter Struktur - nämlich nur die Aktivität der Enzyme gemessen, d. h. die Schnelligkeit oder Größe des durch sie bewirkten Stoffumsatzes. Diese Umsatzfähigkeit geht der Menge des vorhandenen Enzyms nicht parallel; denn die gleiche Enzymmenge kann einmal mehr und einmal weniger Substrat umsetzen, je nachdem, ob das zur Zeit des Umsatzes bestehende äußere Milieu günstig ist oder nicht.

Ein Faktor, der dabei eine Rolle spielt, ist der p_H -Wert. Eine Verschiebung des intrazellulären p_H nach der sauren Seite ist z. B. durch die Anhäufung saurer Stoffwechselzwischenprodukte (Brenztraubensäure, α -Ketoglutaräure, Milchsäure) als Folge einer gestörten Mitochondrienfunktion möglich und führt dann zum circulus vitiosus durch weitere Verschlechterung der Energiegewinnung. (Damit rücken die Mitochondrien in den Vordergrund der Überlegungen. Wir werden unten darauf zurückkommen.)

Eine große Rolle spielen sicher auch Durchblutungsstörungen, wie sie z. B. auch bei akuter Hepatitis vorliegen (83).

Im Tierversuch konnten BARNETT und Mitarbeiter (14) an Hunden nachweisen, daß eine Mangeldurchblutung der Leber den intrazellulären p_H -Wert deutlich senkt. Mit der Änderung des p_H -Wertes ist gleichzeitig eine Aktivitätssteigerung solcher Fermente verbunden, deren p_H -Optimum in diesem Bereich liegt, und eine Inaktivierung solcher Fermente, für die der nunmehr bestehende p_H -Wert ungünstig ist.

Weitere Faktoren, die die intra- und extrazelluläre Fermentaktivität beeinflussen, sind vorhandene oder entstehende Hemmstoffe (z. B. Anhäufung von Umsatzprodukten), Menge und Art katalytisch wirkender Spurenelemente, Lösung der Fermente aus Strukturbindingen (Mitochondrien, Mikrosomen) usw. Durch ein Fermentproteinmolekül können wenige bis mehrere tausend Moleküle Co-Ferment zur Reaktion gebracht werden.

Zur Interpretation der Serumfermentkonzentration ist auch der Grad der Umspülung eines geschädigten Organbezirkes von Bedeutung (71). Ist ein infarzierter Bereich besonders auf der venösen Seite schlecht vaskularisiert, so treten Fermente unter Umständen über lange Diffusionswege nur langsam mit dem strömenden Blut in Kontakt, während ein stark durchbluteter hyperämischer Zellbezirk eine schnelle Ausspülung mit sich bringt. Auf diese Zusammenhänge hat WARBURG (202) hingewiesen, als er die Fermentverhältnisse im Serum bei stark und wenig nekrotisierenden Tumoren untersuchte.

Weiter ist die Serumfermentaktivität natürlich noch abhängig von der intrazellulären Enzymsynthese und der Eliminationsrate im Serum.

Solange man daher die Quantität der Fermente nicht nach mg oder dergleichen festlegen kann, muß ein Mengenvergleich Organ/Serum unexakt bleiben. Es ist also zur Zeit noch nicht zu entscheiden, ob die "Hyperfermentämie" allein durch einen Anstieg der Fermentmenge zustande kommt oder ob sie allein oder zumindest zusätzlich auf eine reine Steigerung der Aktivität infolge veränderter Milieuverhältnisse zurückzuführen ist. Der Ausdruck "Hyperfermentämie", der ja schon eine quantitative Aussage enthält, ist deshalb zumindest noch verfrüht (107).

Den Untersuchern, die die Zellnekrose als Ursache der gesteigerten Serumaktivität von Fermenten deuten, stehen andere gegenüber, die Permeabilitätsstörungen der lebenden Organzellen in den Mittelpunkt der Betrachtungen stellen. Sie stützen sich besonders auf die Beobachtung, daß auch dann Fermentaktivitätserhöhungen zu beobachten sind, wenn eindeutig keine Organzellnekrosen vorliegen.

Denn nicht nur auf Grund pathologischer Vorgänge, sondern auch bei einfacher körperlicher Arbeit kann die Serumaktivität verschiedener Fermente signifikant ansteigen (155, 177, 231).

HAUSS (64, 65, 66) befaßte sich eingehend mit dem Problem der Permeabilitätsstörung und der Deutung der Hyperfermentämie. Er sagt, daß Serumfermente deshalb nicht allein aus nekrotischen Zellen stammen könnten, weil 1. die Fermentmenge größer als die des zugrunde gegangenen Gewebes sei, 2. Serumfermente auch bei Krankheiten erhöht sind, die keinen oder nur einen minimalen Zelluntergang aufweisen, und 3. auch beim gesunden Menschen Fermente im Serum zu finden sind.

HAUSS beobachtete bei Kaninchen nach Sauerstoffmangel eine starke Erhöhung der Transaminasen im Serum und deutete das als eine unspezifische Reaktion im Sinne der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF.

Die Hyperfermentämie wird damit zu einem weiteren Symptom des "akuten Syndroms" (63).

Als "akutes Syndrom" bezeichnet HAUSS eine unspezifische Allgemeinreaktion des Organismus auf zahlreiche Reize und bei verschiedenen Erkrankungen. Die Symptome dieses Syndroms umfassen mannigfaltige Funktionsänderungen des Körpers, die sich beispielsweise als Temperaturerhöhung, Blutsenkungsbeschleunigung, Leukozytose, Hyperglykämie, Rest-N-Anstieg und auch Änderung der Fermentaktivität im Serum manifestieren. Das "akute Syndrom" hat sympathikotonen bzw. ergotropen Charakter. Es ist als erste Phase der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF anzusehen.

Durch den Sauerstoffmangel kommt es zu einem Leckwerden der Zellmembranen (Zellaußenwände, Kern- und Mitochondrienmembranen), was sich nach HAUSS wie folgt erklären läßt: Die Anordnung und das Verbleiben der Moleküle in der Zelle ist eine Zelleistung, die Energiezufuhr verlangt. Eine Störung des für die Energieproduktion verantwortlichen Zellstoffwechsels kann zu einer Strukturänderung führen, und zu einer Abwanderung der Moleküle einschließlich der Fermente. Leckwerden ist demnach ein initiales Zeichen dafür, daß die gesetzmäßige Ordnung der Zelle gestört ist, daß ihre Differenziertheit verloren zu gehen droht.

Art und Menge des austretenden Fermentes ist offenbar von der Schwere der Zellschädigung abhängig. Der Zellschaden braucht nicht immer bis zur Nekrose zu gehen, er kann nach gewisser Zeit einem normalen Verhalten Platz machen. Dieser Fermentverlust steht wahrscheinlich am Anfang der Vorgänge. Die Folge ist eine Fermentverarmung der Zelle. Diese wiederum ist ein adäquater Reiz für eine Erhöhung der Fermentproduktion der Zelle, die sekundär ebenfalls zur Erhöhung des Serumfermentspiegels beiträgt (64). HAUSS und Mitarbeiter fanden im Tierexperiment eine Aktivitätszunahme der Leber-LDH nach verschiedenen infektiösen und toxischen Reizen (66). Nach SCHMIDT (174) kann bei der akuten Virushepatitis die Möglichkeit einer verstärkten Neubildung der Transaminasen in der Leber nicht völlig ausgeschlossen werden, da die Leberaktivi-

tät der GOT nicht, die der GPT nur gering abfällt, obwohl ihre Serumaktivität oft über Wochen stark erhöht ist.

Der Deutung von HAUSS, die Hyperfermentämie sei ein weiteres Symptom des "akuten Syndroms", d. h. eine unspezifische Reaktion im Rahmen der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF, wurde auf Grund experimenteller Befunde mehrfach widersprochen (11, 72, 83, 106, 107).

BAIER und MÜHLER (11) führten bei 5 Patienten ein Luftenzephalogramm durch. Die Werte von Temperatur, Leukozyten und Blutzucker zeigten eine Auslösung der vegetativen Gesamtumschaltung nach HOFF, dagegen fanden sich keine Änderungen der Enzymaktivitäten (SLDH, SGOT, SGPT). Daraus schließen sie, daß die vegetative Gesamtumschaltung kein bestimmender Faktor für die Erhöhung der Enzymaktivitäten ist.

Ebenso fand HÖTZL (83) unter hochangesetzter periduraler Anaesthesie, die ebenfalls eine erhebliche Beeinflussung des vegetativen Nervensystems darstellt, keine Änderung der Serumaktivitäten bei Lebergesunden.

RICHTERLICH (156) bemerkte bei der progressiven Muskeldystrophie einen Anstieg der LDH im Serum, obwohl nekrotische Vorgänge typischerweise nicht zu beobachten sind. Er folgert daraus, daß die Zellnekrose nicht der einzige Pathomechanismus der Hyperfermentämie sein kann. Die Permeabilitätsstörung ist der primäre Defekt bei der progressiven Muskeldystrophie.

BRUNS (27) folgert aus seinen Versuchen an Ratten (intraperitoneale Gabe von Salyrgan, Fluoracetat, Dinitrophenol sowie Kohlenmonoxydvergiftung), bei denen es zu einem starken Anstieg der Serumenzyme Aldolase, LDH, MDH und GOT kam. daß Enzymprotein aus Organzellen ins Blut übertritt, wenn die biologische Oxydation, d. h. der Elektronentransport vom Substratwasserstoff zum molekularen Sauerstoff blockiert oder die Transformation der Oxydationsenergie in chemische Bindungsenergie verhindert wird.

LAUDAHN (107) sagt, daß energetisch bedingte Permeabilitätsstörungen für das Zustandekommen der Hyperfermentämie eine größere Rolle spielen als die Fermentelimination aus abgestorbenen Zellen.

BRUNS (27) beobachtete bei CCl_4 -vergifteten Mäusen erhöhte Fermentaktivitäten im Blutserum. erniedrigte in der Leber. Er führte es auf einen Enzymverlust des Organes infolge Störung des Energiestoffwechsels zurück. Seiner Meinung nach gilt, wie für jedes geschlossene System, so auch für die Einzelzelle das Entropiegesetz, demzufolge die Zelle ohne Energiezufuhr zugrunde geht. Sie benötigt freie Energie nicht nur für die Ausbildung ihrer spezifischen Strukturen während der Zellentwicklung, sondern auch zu ihrer Erhaltung.

So wie die physikalischen Verteilungsgesetzen widersprechende Akkumulation, z. B. von Kalium in der Muskelzelle, kann auch die Lokalisation bestimmter

Enzyme im löslichen Raum oder an den Strukturelementen der Zelle nur unter Energieaufwand geschaffen und durch fortwährende Zufuhr freier Energie erhalten werden. Es ist also unmöglich, das Ungleichgewicht, welches hinsichtlich der Fermentkonzentration zwischen enzymreichen Organzellen und dem wesentlich enzymärmeren extrazellulären Raum besteht, unabhängig von der Energetik aufrechtzuerhalten. Wird durch eine äußere Ursache der Energiestoffwechsel gehemmt, so ist ein Enzymverlust, der gemäß dem Konzentrationsgradienten, d. h. aber in den extrazellulären Raum erfolgt, die logische Konsequenz. Die Wahrung der Zellintegrität ist über das Entropiegesetz untrennbar mit dem Energiestoffwechsel verbunden. BRUNS folgert daraus, daß 1. der Enzymverlust geschädigter Organzellen und die unter bestimmten Bedingungen nachfolgende Erhöhung von Enzymaktivitäten im Serum prinzipiell unspezifische Vorgänge sein müssen, und daß 2. Phänomene dieser Art immer dann beobachtet werden, wenn die Zellenergetik um ein bestimmtes Ausmaß gehemmt wird, und zwar unabhängig davon, wodurch und über welchen Mechanismus der Energiestoffwechsel blockiert wird.

Bei Untersuchungen der gesteigerten Zellpermeabilität rückt die Rolle der Mitochondrien immer mehr in den Vordergrund der Betrachtungen. Abgesehen davon, daß ihre Zahl bei manchen Erkrankungen vermindert ist (elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Hepatitis und Cirrhose (30)), ist die Störung ihrer Funktion von größter Bedeutung. Offenbar sind die Mitochondrien gegenüber vielfältigen Noxen (bakterielle, virogene, pharmakologische Toxine, alimentäre Faktoren und besonders Sauerstoffmangel) als locus minoris resistentiae der Organzellen anzusehen. All diese Prozesse können zunächst eine ziemlich einheitliche morphologische Veränderung hervorrufen, die als "trübe Schwellung" bekannt und auf die Volumenzunahme der zelleigenen Mitochondrien zurückzuführen ist (71, 107). Sie führt nach ZIERLER allein durch Aufblähung der Zelle zu einer Permeabilitätsstörung und Öffnung der Poren.

Die Schwellung der Mitochondrien führt bereits zu einer Desintegration ihrer Feinstruktur, an die die Fermentsysteme in räumlich richtiger Reihenfolge gebunden sind (103, 113). Die Folge ist eine Störung im geordneten Ablauf der Stoffumsätze und damit eine verminderte Energieausbeute.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit muß man annehmen, daß dieser Energieverlust eine Permeabilitätsstörung der Zellmembran bewirkt (107), da die Aufrechterhaltung der selektiven Zellpermeabilität ein energieverzehrender Vorgang ist. In erster Linie leidet die "Ionenpumpe": Natriumionen und damit Wasser dringen vermehrt in die Zellen ein, diese werden zum Aufquellen gebracht und verstärken wiederum die Permeabilitätsstörung.

Ein indirekter Nachweis für die vorhandene Permeabilitätsstörung der Parenchymzellen kann z. B. bei der menschlichen Hepatitis dadurch erbracht werden, daß

Glukokortikoide (Cortison, Prednison) - deren Wirkung auf die Zellpermeabilität bekannt ist (85) - einen steilen Abfall der erhöhten Fermentaktivitäten im Serum bewirken (106, 114, 137).

Eine Hemmung der biologischen Oxydation ist wahrscheinlich auch die Ursache, daß es zu einem vermehrten Einstrom von Zellfermenten in die Blutbahn unter so verschiedenen Bedingungen wie einer Sauerstoffmangelatmung (7, 64, 78, 146), der Hypothermie (19), im Schock (197, 198) und im orthostatischen Kollaps (64), nach kurzfristiger Stauung eines Armes (74) und nach Drosselung der Leberdurchblutung (46, 123) kommt.

AMELUNG (3) weist darauf hin, daß es im Rahmen der durch Hepatitisserreger ausgelösten Zellreaktionen zwar zu Änderungen des Zellstoffwechsels und zu Permeabilitätsstörungen kommt, die im elektronenoptischen Bild an den Nukleolen und Mitochondrien in den Zellen (28) und in Form von herdförmigen Defekten im Bereich der Zellmembranen in den ersten Krankheitstagen nachweisbar werden (37, 80). Die separierende und konzentrierende Funktion der Membranen bleibt dabei jedoch teilweise erhalten. Die Zelle verliert nur einen Teil ihres Enzymbestandes, wobei die Größe des Übertritts aus den Zellen in den extrazellulären Raum von Ferment zu Ferment sehr unterschiedlich und unabhängig von dem Konzentrationsgradienten Leber/Serum ist.

Wertet man alle Befunde zusammenfassend aus, so kann als Arbeitshypothese für die Aktivitätssteigerung von Serumenzymen bei Erkrankung einzelner Organe folgende Erklärung (3, 107) gefunden werden:

1. Verschiedene Ursachen, wie toxische oder entzündliche Prozesse, alimentäre Faktoren, exogener oder endogener Sauerstoffmangel führen am Erfolgsorgan zu einer gemeinsamen Wirkung; die Funktion der zelleigenen Mitochondrien wird beeinträchtigt.
2. Diese Beeinträchtigung besteht in einer schrittweisen Entkoppelung von Oxydation und Phosphorylierung; erst stärkere Schäden führen sekundär zu Oxydationshemmungen. Dadurch wird die Energieerzeugung und regelrechte Energieverteilung, die eine Hauptfunktion der Mitochondrien darstellt, in den Zellen zunehmend gehemmt. Als Folge treten energetisch bedingte Permeabilitätsstörungen der Zellmembranen auf, die für Enzyme und nicht mehr umgesetzte Stoffwechselzwischenprodukte "leck" werden und diese an das Blut abgeben. Quelle dieser Enzyme und Substrate können sowohl Cytoplasma als auch Mitochondrien sein.
3. Die intrazellulär gelegenen Fermente treten bei diesen Störungen verschieden schnell aus, wobei wahrscheinlich die Molekülgröße und Molekülstruktur, die Bindungsfestigkeit und die Lokalisation der Fermente in den Zellstrukturen eine Rolle spielen.

4. Untergang der zelleigenen Mitochondrien in Abhängigkeit von der Schwere der angreifenden Noxe führt zu Zellnekrosen. Aus den Nekrosebereichen können "überlebende" Enzyme weiterhin in verstärktem Maße in das Blut eingeschwemmt werden. Andere Enzyme werden infolge des Zellunterganges an Ort und Stelle inaktiviert.
5. Die "Hyperfermentämie" kann aus regenerierenden, noch permeabilitätsge- störten Parenchymzellen über längere Zeit aufrechterhalten werden, da zwischen Fermentelimination und Fermentneubildung offenbar ein kompensatorisches Gleichgewicht besteht. Dieses Gleichgewicht kann zur Seite der Fermentneubildung verschoben sein, obwohl aus der Aktivitätssteigerung von Enzymen in den einzelnen Organen und im Blut nicht mit Sicherheit geschlossen werden kann, ob es sich um eine echte Mengenzunahme oder um eine Steigerung der Umsatzfähigkeit infolge geänderten inneren Milieus handelt.

2. Fermentelimination aus dem Serum

Die aktuelle Serumaktivität eines Fermentes hängt nicht nur von der Größe des Einstroms aus den geschädigten Zellen in die Blutbahn, sondern in gleichem Maße auch von der Größe der Inaktivierungsgeschwindigkeit in den extravaskulären Raum ab,

Auf Grund der üblichen Aktivitätsbestimmungen im Serum läßt sich nicht entscheiden, ob der Aktivitätsabfall Folge einer intravasalen Inaktivierung ist oder ob das Fermentprotein in aktiver Form zwischen intra- und extravaskulärem Raum ausgetauscht und damit aus dem Plasma eliminiert wird.

Zur Frage der Eliminationsgeschwindigkeit der Plasmafermente (u. a. der LDH, MDH, GOT und GPT) liegen eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen vor (3, 5, 43). Die Blutspiegelkurven zeigen überwiegend einen zweiphasigen exponentiellen Verlauf. In der ersten Phase, die einige Stunden dauert, verläuft die Elimination relativ rasch, dann folgt eine zweite Phase mit einem gegenüber der ersten Phase deutlich verzögerten Abfall der Aktivitätswerte. Die Halbwertszeiten der Fermentelimination in dieser zweiten Phase sind mindestens doppelt so groß wie die der ersten Phase.

DUNN und AMELUNG (5, 43) stellten den exponentiellen Abfall der Fermentaktivität während der ersten 6 Stunden fest und kamen zu dem Ergebnis, daß nach dieser Zeit durchschnittlich drei Viertel einer einmalig injizierten Fermentmenge aus dem Blut eliminiert ist. AMELUNG weist auf die Parallele hin, die zwischen dem Verhalten der injizierten Fermentproben und Beobachtungen an markierten Plasmaproben bestehen. Danach darf angenommen werden, daß die experimentell ermittelten Halbwertszeiten dieser ersten Phase ein Maß für

die Durchgängigkeit (Austausch zwischen intra- und extravaskulärem Raum) der Fermentproben darstellen.

Nachdem sich ein Konzentrationsausgleich zwischen intra- und extravaskulärem Verteilungsraum vollzogen hat, beginnt eine zweite Phase mit deutlich langsamerem Abfall der Konzentrationswerte, deren Halbwertszeit von der Größe des Proteinumsatzes im extravaskulärem Raum bestimmt wird (3, 5, 70).

Die beschriebene Zweiphasenkinetik kann auch beim Menschen für den Abfall der SGOT-Aktivität nach Herzinfarkt nachgewiesen werden (100). Eindeutig zeigt sich dieser kombinierte Eliminationsvorgang bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen des Menschen (5, 128, 132).

Nach AMELUNG (3) ist die langsame Elimination der Transaminasen wahrscheinlich ein wesentlicher Faktor für die vor allem bei Lebererkrankungen über Wochen zu beobachtenden hohen Serumaktivitätsspiegel dieser Fermente. Die SGPT wird in der zweiten Phase wesentlich langsamer eliminiert als die SGOT, was offenbar einer der Faktoren ist, die bei der Verzerrung des typischen Transaminasenmusters im Serum ($GOT > GPT = \text{normal}$) bei der Hepatitis ($GOT < GPT$) eine Rolle spielen.

Die bisherigen Untersuchungen zur Frage der Elimination von Serumfermenten geben lediglich Hinweise auf den zeitlichen Ablauf des Fermentaustausches zwischen intra- und extravaskulärem Raum. Über das Schicksal des Fermenteiweißes nach Verlassen der Blutbahn sagen diese Versuche nichts aus. Es ist noch unbekannt, ob und wo die Fermente abgebaut und in welcher Form sie wieder in den Zellstoffwechsel aufgenommen und eingeordnet werden.

Zeitweise wurde eine Inaktivierung bzw. Ausscheidung über die Leber und Nieren diskutiert (100).

Eine Ausscheidung durch die Nieren ließ sich aber klinisch wie auch tierexperimentell nicht bestätigen (5, 43, 89, 106).

Nach BAYLISS (15) liegt die obere Grenze der Harnfähigkeit von Proteinen bei einem Molekulargewicht von ungefähr 70 000.

Die Hauptkettenenzyme haben durchweg ein höheres Molekulargewicht. Es ist also unwahrscheinlich, daß diese Proteine das intakte Nierenbecken passieren können.

Entsprechend fand sich nur bei Kranken mit einer Proteinurie eine größere Fermentausscheidung im Urin (24), ohne daß aber eine Relation zur Höhe im Serum festzustellen war.

Die gelegentlich bei Nierengesunden im Harn nachgewiesenen Spuren von Fermentprotein werden sehr wahrscheinlich aus den abgeleiteten Harnwegen im Rahmen der Zellmauserung oder aus den korpuskulären Harnbestandteilen freigesetzt (5).

LORENTZ (119) fand die Fermentaktivitäten der LDH, MDH und GPT in der Blasengalle gegenüber dem Serum auf das 10fache, die der GOT auf das 50fache erhöht. Längere Störungen der Cholerese infolge Cysticus- oder Choledochussteinen führten zum Abfall der Enzymkonzentration in der Blasengalle. Die hohen Enzymspiegel in der Galle werden vom Autor als Folge einer biliären Exkretion von Serumfermenten gedeutet.

Nach AMELUNG (5) findet eine Fermentexkretion über Leber und Galle nur in geringem Umfang statt. Nach anderen bisher vorliegenden Befunden ist es auch unwahrscheinlich, daß die Transaminasen und die LDH in größerem Umfang über Leber und Galle aus dem Serum eliminiert werden.

Für die Pathogenese der Serumaktivitätsschwankungen beim Verschlußikterus scheinen vor allem zwei Faktoren von Bedeutung zu sein: 1. Durch die Cholestase verursachte Änderungen des Fermentmusters der Leber und 2. Zellnekrosen bzw. Permeabilitätsstörungen im Bereich der Zellmembranen (3).

3. Empfindlichkeit und Spezifität der Fermentanalyse

Das Problem der Brauchbarkeit der Serumfermente als Indikatoren zellulärer Zustände wird vor allem durch die jeweilige Beantwortung der Frage nach der Empfindlichkeit und Spezifität gelöst. Die Frage nach der Empfindlichkeit betrifft einmal die Nachweismethode und dann die Empfindlichkeit der Anzeige pathologischer Zustände.

Die Empfindlichkeit der Nachweismethode ist bereits durch die katalytische Funktion der nachzuweisenden Enzymproteine gegeben. Das Vorhandensein der Fermente im Plasma wird nicht durch eine Stoffanalyse der Proteine nachgewiesen, sondern durch eine wesentlich empfindlichere Funktionsanalyse, somit durch den Nachweis von Substratumsatz, den die Fermente katalysieren. Schließlich ist durch die streng substratspezifische Einstellung der Fermente eine große analytische Sicherheit des Fermentproteinnachweises gegeben. Die Empfindlichkeit der Anzeige pathologischer Zustände hängt im wesentlichen von der Dynamik der Fermentausschüttung, der Fermentverteilung im extrazellulären Raum und Plasma sowie der Eliminierung ab (71).

Geschädigte Zellen geben ihr Ferment an die Umgebung ab. Ein derartiger Schaden wird im Serum dann nachweisbar, wenn die stationäre Konzentration von Serumfermenten signifikant verändert ist. Unter der Voraussetzung von konstanten Kreislauf- und konstanten Spülverhältnissen in einem geschädigten Gewebsbezirk hängt die Veränderung der stationären Konzentration von der Ausschüttungsgeschwindigkeit und Eliminationsrate ab. Unter der Annahme konstanter Eliminationsraten wird die stationäre Konzentration von der Ausschüttungsgeschwindigkeit, diese wiederum von dem Konzentrationsgradienten

eines entsprechenden Fermentes und der zellulären Lokalisation bestimmt (71).

Die serumzymatische Diagnose beim einzelnen Kranken stößt auf Schwierigkeiten, weil die Aktivitätsanstiege "unspezifisch" sind, das heißt bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen. So ist sowohl beim Herzinfarkt als auch bei der Hepatitis eine Erhöhung der GOT zu beobachten. Die LDH ist beim Herzinfarkt, bei Malignom und bei der Hepatitis erhöht.

Um die durch Anstieg der Plasmaaktivität nachgewiesene Zellschädigung zu lokalisieren und damit zu einer spezifischen diagnostischen Aussage zu kommen, benutzt man heute drei differentialdiagnostische Wege:

a) Parallele Bestimmung der Plasmaaktivität mehrerer Enzyme.

Jedes Organ enthält entsprechend seiner Differenzierung einen Satz von jeweils typischen Fermenten in bestimmter Konzentration. Tritt nun unter pathologischen Bedingungen oder infolge physiologischer Zellzerstörung eine partielle oder komplette Cytolyse eines Organes ein, so fließen die intrazellulären Fermente in gleichen Proportionen ins Serum, wie sie intrazellulär vorliegen. Theoretisch muß sich dann das gleiche Verteilungsmuster im Serum einstellen, wie es in dem Ursprungsorgan vorliegt. Dementsprechend ist ein Rückschluß auf den Zustand eines Organes aus der Gruppenanalyse der Plasmafermente (z. B. Bestimmung des Transaminasequotienten GPT/GOT von DE RITIS) möglich. Allerdings kann es beim Enzymaustritt aus den Zellen auch zu Verzerrungen des geweblichen Verteilungsmusters kommen, z. B. durch die verschiedene Löslichkeit und Austrittsgeschwindigkeit der Fermente sowie ihre intrazelluläre Lokalisation.

b) Bestimmung von organspezifischen Fermenten.

Einzelne Fermente kommen, ihrer Funktion entsprechend, ausschließlich oder überwiegend in bestimmten Organen vor, so daß ihr Auftreten im Serum als Beweis für eine Schädigung dieses Organes zu werten ist. So gelten heute z. B. als leberspezifische Fermente die 1'Phosphofructaldolase, die Sorbitdehydrogenase und die Arginase.

c) Bestimmung von Isoenzymen.

Mit verschiedenen Methoden konnte gezeigt werden, daß eine Reihe von Fermenten, die jeweils durch ihre spezifische katalytische Funktion eindeutig charakterisiert sind, aus mehreren Fraktionen bestehen, die sich in ihren physiko-chemischen, immunologischen und kinetischen Eigenschaften unterscheiden (p_H -Optima, Substrat-Affinitätskon-

stante, Möglichkeit der elektrophoretischen Auftrennung). Diese verschiedenen Fraktionen nennt man Isoenzyme oder man spricht von der Heterogenität der Enzyme.

Zahl und prozentualer Anteil der Isoenzyme an der Gesamtaktivität eines Fermentes sind nicht nur von Spezies zu Spezies, sondern auch von Organ zu Organ verschieden (3). Dabei sind meist die Unterschiede von Organ zu Organ bei einer bestimmten Tierart größer als zwischen den homologen Organen verschiedener Tierspezies (143).

Es bestehen enge Beziehungen zwischen den Änderungen der Isoenzymverteilung im Serum und dem Isoenzymmuster des erkrankten Organes; d. h. die Bestimmung des Serummusters gibt wichtige Hinweise für die Organ-diagnose. Bei der LDH z. B. kennt man einen Herzmuskeltyp und einen Lebertyp des Isoenzymmusters (3).

STARKWEATHER (189) fand im Serum 5 verschiedene LDH-Fraktionen, RICHTERICH (156) wies beim Gesunden je eine LDH im α_1 -, α_2 -, β - und γ -Bereich nach. Bei Muskeldystrophien steigt nach Angaben des Autors die Aktivität im α_1 - und α_2 -Bereich auf sehr hohe Werte an, während die der β - und γ -Globulin-Fraktion nahezu unverändert bleibt. Beim Herzinfarkt wird ein Anstieg in der α_1 -Fraktion gefunden. Bei spinalen Atrophien ist sowohl die Gesamtaktivität der LDH wie auch die Verteilung auf die einzelnen Fraktionen normal. Diese Beobachtungen sprechen nach Ansicht des Autors dafür, daß jede LDH an einer anderen Stelle synthetisiert wird. In einem Organ sind jedoch mehrere LDH möglich, die sich in ihrem elektrophoretischen und enzymkinetischen Verhalten unterscheiden.

In jedem Falle ist die Möglichkeit von Artefakten bei der Auftrennung von Isoenzymen zu berücksichtigen. Für die LDH-Fraktionen wurden Unterschiede im Aminosäuregrundgerüst nachgewiesen (3), und damit die elektrophoretische Auftrennung bestätigt.

Auch andere Fermente, wie z. B. MDH und GOT, sind strukturell uneinheitlich (3).

AMELUNG (3) gibt für die Serum-GPT eine einheitliche Wanderung im elektrophoretischen Feld an, ZIEGENBEIN (229) erhielt andere Ergebnisse. In Tierorganen fanden sich danach organspezifische Unterschiede für die GPT, und bei Serumbestimmungen deuteten die Ergebnisse darauf hin, daß möglicherweise auch im menschlichen Organismus die herztypische GPT stärker an DEAE-Cellulose adsorbiert wird als die leberspezifische,

PFLEIDERER und WACHSMUTH demonstrierten auf Grund ihrer Studien an menschlichen Tumoren eine alters- und funktionsabhängige Differenzierung der LDH-Isoenzymverteilung (145, 214, 215). Das beim Feten

in den mittleren Banden zu findende Maximum der Aktivität verschiebt sich mit der Differenzierung des Gewebes parallel zu seinem Sauerstoffbedarf zu einem "aeroben Typ" mit einem Maximum in den anodennahen Banden oder zu einem "anaeroben Typ" mit einem Maximum in den zur Kathode wandernden Banden. Im Hinblick auf die bei ihnen gestörte aerobe Glykolyse finden sich die Tumoren mit dem bei ihnen beobachteten Maximum der Aktivität in den kathodennahen Banden gut in diese Vorstellung ein.

BÄR und SCHMIDT (13) erhielten entsprechende Ergebnisse. Der Vergleich der Enzymmuster zeigte dem Verhalten der Normalgewebe entsprechende Unterschiede bei den einzelnen Tumoren, aber eine überraschende Ähnlichkeit mit dem Muttergewebe. Die gegenüber dem Muttergewebe zu beobachtende Abweichung der Tumormuster entspricht den hier zu beobachtenden Stoffwechseländerungen.

Es ist aber noch nicht klar, ob die Isoenzymverteilung der LDH in Tumoren allein einen bestimmten Stoffwechseltyp widerspiegelt oder ob darüber hinaus noch eine weitere Regression in Richtung auf die Embryonalausstattung eintreten kann.

Nach HESS (71) läßt sich aus der Serumfermentanalyse auch ein Hinweis auf den Grad der Zellschädigung gewinnen. Danach sind die Fermente in den einzelnen Zellräumen, wie Mitochondrien, Cytoplasma, als strukturgebende Fermente oder als wasserlösliche Fermente streng lokalisiert. Unter der Vorstellung, daß die leicht löslichen cytoplasmatischen Fermente bei Zellschäden zuerst in das Plasma übergespült werden und die mitochondrialen Fermente erst bei Zerfall der Mitochondrienmembran in Erscheinung treten, läßt sich ein Zellschaden näher differenzieren. So findet sich die Glutamatdehydrogenase, ein reines Mitochondrienferment, nur unter schwersten Krankheitsbedingungen im Serum und zeigt damit die Schädigung der Mitochondrien an. Nach den Angaben von HESS befindet sich bis auf die GPT der wesentliche Fermentanteil im zellfreien Überstand, d. h. im Cytoplasma. Auch die MDH ist, im Gegensatz zu älteren Vorstellungen, ein cytoplasmatisches Ferment.

C) DEHYDROGENASEN UND TRANSAMINASEN UNTER VERSCHIEDENEN PATHOLOGISCHEN BEDINGUNGEN

1. Herzinfarkt

Es ist bekannt, daß es nach Herzinfarkt zu einer Erhöhung der Transaminasen- und LDH-Aktivität im Serum kommt (4, 59, 84, 97, 100, 101, 112, 136, 169, 230).

Typisch ist dabei die Serumkonstellation $SLDH > SGOT > SGPT$ (3, 112). LDH und GOT sind in 97 % der Fälle erhöht, bei relativ niedriger GPT (in 60 % erhöht). Ein ähnliches Verhalten findet sich bei der Dermatomyositis; deshalb spricht man von einem Muskeltyp (112) der Fermentaktivitäten.

Das Maximum der LDH findet man 2 bis 3 Tage, das der Transaminasen 1 bis 2 Tage nach dem Infarktereignis. Normalisierung der LDH nach 6 bis 10 Tagen, der Serumtransaminasen nach 4 bis 6 Tagen (3, 59, 101); d. h., die GOT sinkt schneller ab als die LDH.

Da es infolge des Herzinfarktes zu einer akuten Leberstauung und damit sekundär zu einem Anstieg der GPT kommen kann, ist die GPT bei Herzinfarkt immer mitzubestimmen (59).

2. Lebererkrankungen

Bei Leberkrankheiten kann es zu starken Erhöhungen der Serumfermentaktivitäten der LDH, GOT und GPT kommen (59, 73, 82, 84, 97, 112, 222, 224, 230).

KUTSCHERA (97) verglich die Hyperfermentämie der Transferasen (GOT, GPT, LDH) bei Herzinfarkt und Hepatitis. Er ging dabei von der Vorstellung aus, daß eine durch die Zellnekrosen bedingte Erhöhung der Transferasen im Serum mit einer durch den Zellzerfall hervorgerufenen vermehrten N-Anreicherung im Urin einhergehen muß. Bei Myokardinfarkt fand sich ein paralleles Verhalten, nicht aber bei Hepatitis. Der Autor nimmt deshalb an, daß die Erhöhung der Enzyme im Serum beim Myokardinfarkt durch den Zellzerfall selbst bedingt, bei der Hepatitis hingegen lediglich als Ausdruck eines Fermentanstiegs der Leberzelle aufzufassen ist.

Bei der akuten Virus-Hepatitis geht der Transaminasenanstieg dem des Bilirubins voran. Die Transaminasen reagieren außerdem empfindlicher als die leberspezifischen Fermente Sorbit-Dehydrogenase und 1'Phosphofructaldolase. WROBLEWSKI (224) hatte festgestellt, daß sich die SGOT 20 bis 250fach erhöht.

Beweisend ist der GPT-Anstieg auf über 350 IE (112), bzw. auf mehr als das 20fache der Norm (3). Dazukommen die typische Serum-Konstellation $SGPT > SGOT > SLDH$ (3, 112) und der De Ritis-Quotient $SGPT/SGOT > 1$. Die Fermenterhöhung beginnt 4 bis 6 Wochen vor dem Ikterus, tritt aber auch bei anikterischen Fällen ein (59).

Die akute Hepatitis ist dann zu einer chronischen geworden, wenn es (107)

1. nach einer Normalisierung zu einem Wiederanstieg der GPT kommt oder wenn
2. die GPT-Werte länger als 9 Wochen hoch bleiben.

Die GPT-Werte übersteigen bei der chronischen Hepatitis selten das 20fache der Norm. Bei stationären Prozessen können die Werte auch normal bleiben. Es liegt folgende Serum-Konstellation vor: $SLDH > SGOT > SGPT$ (3).

Bei der Lebercirrhose (59, 112) kommt es nur jeweils nach einem frischen Schub (mit frischen Nekrosen) zu einer geringen Erhöhung der LDH, GOT, GPT. Selbst beim Coma hepaticum ist die Enzymaktivität nur gering gesteigert.

Durch die geringen Fermentaktivitäten unterscheidet sich die Lebercirrhose von der akuten Leberdystrophie, und zwar deshalb, weil bei der cirrhotischen Leber nur noch wenige enzymhaltige Leberzellen vorhanden sind (59).

Beim Verschlußikterus kommt es erst nach Schädigung des Leberparenchyms zu einem Anstieg von LDH, GOT und GPT, die sich nach Beseitigung des Abflußhindernisses wieder normalisieren (59). Die LDH liegt fast immer über den Transaminasewerten; es resultiert folgende Serum-Konstellation: $SLDH > SGPT > SGOT$ (3).

Die SGPT liegt nach LEIPOLD (112) maximal bei 250 IE. Dadurch unterscheidet sich der Verschlußikterus von der Hepatitis; SGPT-Werte über dem 20fachen der Norm kommen fast ausschließlich bei der akuten Hepatitis vor.

LEIPOLD hält eine besonders starke Erhöhung der LDH als typisch für einen Tumor-Verschluß.

Bei Verdacht auf Verschlußikterus sind ergänzend zu bestimmen: alkalische Phosphatase oder Leucin-Amino-Peptidase (hohe Werte beim Verschluß, wenig erhöhte bei Hepatitis).

Bei malignen Ikterusformen (82) wird ein hoher BTS-Spiegel (normal: 0,7 mg%) gefunden. Die Verdachtsdiagnose wird zusätzlich gesichert durch den Konstellationstypus $SLDH > SGOT > SGPT$.

(Auch bei Patienten mit hochgradigen kardialen Insuffizienzzeichen kann es gelegentlich zu einer BTS-Erhöhung im Serum kommen.)

3. Krebserkrankungen

Charakteristisch für Krebserkrankungen ist der Anstieg der LDH (3, 112, 230), den man in 50 bis 60 % aller Fälle findet; hier wurden auch die höchsten aller LDH-Werte gemessen.

Jede SLDH-Erhöhung, die nicht durch einen Herzinfarkt, eine Gelbsucht, ein Schocksyndrom oder eine Bluterkrankung erklärt werden kann, ist auf eine maligne Erkrankung verdächtig (3)! Je ausgedehnter dabei der Prozeß, desto höher ist der Prozentsatz der Fälle mit erhöhten SLDH-Werten.

Man findet die Serum-Konstellation $SLDH > SGOT > SGPT$ (3, 112).

HSIEH (84) fand bei Carcinom-Patienten mit Metastasen (Pankreaskopf-Ca, Gallenblasen-, Mamma-, Leber-Ca) erhöhte LDH-Werte. Aber nicht immer sah er auch bei anderen Carcinomen eine Erhöhung. Transaminasen sind bei Lebermetastasen oft erhöht (112); bei Karzinosen ohne Leberbeteiligung fand AMELUNG nur in vereinzelten Fällen gering erhöhte Transaminasenwerte. ASHITAKA (6) fand die Transaminasenwerte bei Frauen mit Uteruscarcinom unverändert, während CHINSKY (35) bei 13 von 30 verschiedenen metastasierenden Carcinomen (Uterus, Brust, Magen, Niere, Pankreas) erhöhte GOT-Werte fand. Kommt es durch Tumor-Metastasen zu größeren Knochendestruktionen, dann steigt gleichzeitig die alkalische Phosphatase im Serum an. Bei metastatischem Prostatacarcinom erhöht sich zugleich die saure Phosphatase (59). STARK und IWANOW (187) fanden bei Mamma- und Genitalcarcinom signifikante Erhöhungen bei der LDH, GOT und GPT. Nach Cytostaticabehandlung normalisierten sich diese erhöhten Fermentaktivitäten wieder. Die Autoren führen das auf eine Normalisierung des Zellmetabolismus zurück und werten es als ein prognostisch günstiges Zeichen. Bei Rezidiven kommt es zu erneutem Anstieg der Fermentaktivitäten.

Einen Abfall der Transaminasenwerte hatte auch LORENZONII (120) bei Neoplasien des Genitale nach Behandlung mit radioaktivem Gold festgestellt. Er führte das auf eine Leberparenchymschädigung durch das radioaktive Gold zurück.

4. Haematologische Erkrankungen

Bei allen Blutkrankheiten mit Haemolyse kommt es zu einem Anstieg der LDH. Sie liegt bei der perniziösen Anämie über dem 10fachen der Norm, bei haemolytischer Anämie und bei chronischer Myelose steigen sie bis zum 7fachen der Norm (3). Dagegen kommt es bei den Transaminasen zu keiner charakteristischen Aktivitätsänderung.

Die typische Serum-Konstellation: $SLDH > SGOT > SGPT$.

5. Infektionskrankheiten

LA DUE und WROBLEWSKI (101) fanden keine Erhöhung der Serumfermente bei febrilen und infektiösen Krankheiten. Nach AMELUNG (3) treten Aktivitätsänderungen der Serumfermente zwar bei vielen Infektionskrankheiten auf, sind jedoch meist nur gering ausgeprägt und uncharakteristisch. Von Interesse für die klinische Diagnostik sind lediglich die Änderungen der Fermentaktivität bei der infektiösen Mononukleose und bei Leptospiren-Infektionen (3).

Bei der infektiösen Mononukleose kommt es zu einem relativ starken Anstieg der SLDH (84, 230) und infolge einer Mitbeteiligung der Leber zu einer Aktivitätserhöhung der Transaminasen. Das Serummuster der infektiösen Mononukleose unterscheidet sich durch die hohen LDH-Werte bei gering erhöhten Transaminasewerten ($SLDH > SGPT > SGOT$) von der Ferment-Konstellation der Virushepatitis. Je ausgeprägter die begleitende Leberschädigung, desto stärker ist die Verschiebung der Relation (LDH/Transaminasen) zugunsten der Transaminasen.

6. Myopathien

Von den Myopathien zeigt lediglich die progressive Muskeldystrophie (Erb) verwertbare Aktivitätsänderungen der verschiedenen Fermente (3). Die stärksten Aktivitätserhöhungen weisen neben der Aldolase und der Kreatin-phospho-kinase die Transaminasen und die LDH auf.

Bei Poliomyelitis, Myotonia dystrophica und Amyotonia congenita sind diese Enzyme ebenfalls öfters erhöht, seltener bei den spinal bedingten Systematrophien Erwachsener (76).

Bestimmend für den Grad der Hyperenzymie bei den verschiedenen Krankheitstypen der progressiven Muskeldystrophie ist die Progredienz und Masse der von der Erkrankung befallenen Muskulatur (76). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nehmen die Enzymaktivitäten ab (3, 76).

7. Nierenerkrankungen

Bei Nierenerkrankungen findet sich häufig eine Erhöhung der LDH (230). Nach den bisherigen Befunden ist die Aktivitätsmessung von Serumfermenten für die Diagnose von Nierenerkrankungen jedoch ziemlich bedeutungslos (3, 38, 162).

8. Vergiftungen

FAHLGREN (45) fand bei Barbituratvergiftung ähnliche Verhältnisse wie bei der akuten Hepatitis. In der Mehrzahl der Fälle waren die Werte der GOT, GPT, LDH und MDH über die Norm erhöht.

9. Körperliche Belastung

LOLL und HILSCHER (117) untersuchten die Enzymaktivität im Serum nach körperlicher Belastung. Sie fanden eine Erhöhung der Werte der LDH und GOT und führten das auf eine erhöhte Produktion in Organzellen und einen physiologischen Anstieg der Zellpermeabilität zurück.
ZIERLER (231) erhielt entsprechende Ergebnisse.

D) VERHALTEN DER SERUMFERMENTE IN GEBURTS- HILFLICHEN UND GYNÄKOLOGISCHEN FÄLLEN

1.a) Normale Schwangerschaft

Bei den Dehydrogenasen sind die Befunde weder für die LDH noch für die MDH einheitlich (62, 68, 94, 95, 115, 116, 157, 182, 186). Die Untersuchungen von einigen Autoren ergaben in der normalen Gravidität und auch unter der Geburt normale LDH-Aktivitäten (68, 101, 116, 147, 190, 182). Andere Autoren beobachteten bei der LDH einen bis zu 2 1/2fachen Anstieg der Serumfermentaktivität in der Schwangerschaft. Zum Teil schon im ersten Drittel (157, 162), zum Teil vom 5. Monat ab (59), zum Teil erst im letzten Drittel der Schwangerschaft (51, 62, 147, 186, 188, 194) oder unter der Geburt (53, 68, 93, 95, 116, 186). Fast alle jedoch bemerkten eine LDH-Aktivitätserhöhung im Wochenbett.

Die auffallende Divergenz, die zwischen den Resultaten der verschiedenen Untersucher besteht, dürfte am ehesten methodisch bedingt sein. Außerdem wissen wir heute, daß mit den üblichen Bestimmungsmethoden der LDH nicht ein einzelnes Ferment bestimmt wird, sondern eine Mehrzahl von organspezifischen, unter sich sehr verschiedenen Milchsäuredehydrogenasen. Es wäre möglich, daß mit verschiedener Bestimmungsmethodik auch verschiedene Fraktionen der LDH erfaßt werden und daß dadurch Abweichungen zustande kommen können (93).

Die Frage nach der Ursache der Fermentausschwemmung sub partu läßt sich zur

Zeit nur spekulativ beantworten. Nach CAROL (32) tritt in der Schwangerschaft die Placenta als zusätzliche Enzymquelle in Erscheinung. Er hält jedoch unter normalen Schwangerschaftsverhältnissen die Enzympassage durch die Placenta wegen der sehr hohen Molekulargewichte der meisten Enzyme für unwahrscheinlich. Dafür sprechen auch vergleichende Untersuchungen am mütterlichen und Neugeborenen-Blut (Nabelschnurblut), die eine Unabhängigkeit des kindlichen vom mütterlichen Fermenthaushalt erkennen lassen (105, 157). Unter pathologischen Bedingungen soll jedoch solch ein Fermentübertritt stattfinden können. RIMBACH und BONOW (160), die ähnliche Verhältnisse bei der SGOT fanden, nehmen an, daß dort kleinste, unter der Geburt entstandene Placentarläsionen dafür verantwortlich sind. Eine ähnliche Theorie für die LDH wird von LITTLE (116) vertreten. KUBLI (93) ist der Ansicht, daß als Ursache der Serum-LDH-Erhöhung sub partu auch noch eine Fermentausschwemmung aus der Uterusmuskulatur in Frage kommt, bedingt durch die sehr hohe Arbeitsleistung des Uterusmuskels. Dies erscheint ihm um so wahrscheinlicher, als ZIERLER (231) nach tetanischer Erregung eines Muskels in situ einen Austritt von etwa 10 % der Aldolase fand und von SCHMIDT (171) nach einstündiger Schwerstarbeit ein Anstieg der Serumaktivität von einer ganzen Reihe von Fermenten - darunter auch von der LDH - beobachtet wurde. In diesem Sinne scheint ihm auch die Tatsache zu sprechen, daß er bei eigenen Untersuchungen im Fruchtwasser die LDH-Aktivität sub partu z. T. sehr stark erhöht fand, ohne jede Beziehung zur kindlichen Asphyxie oder makroskopisch erfaßbaren Placentaveränderungen, und daß im Gegensatz dazu bei schweren Präeklampsien mit massiven Placentaveränderungen keine Erhöhung der Fruchtwasser-LDH vorlag, wenn eine Wehentätigkeit fehlte.

Bei den Transaminasen hat die Untersuchung während der Gravidität durch verschiedene Autoren (6, 38, 42, 45, 56, 65, 91, 94, 95, 133, 157, 158, 161, 182, 186, 188, 190) ergeben, daß es in der normalen Schwangerschaft zu keinem Anstieg der Fermente (GOT und GPT) im Serum kommt, vorausgesetzt, daß keine Leberschädigung besteht (94, 133, 157, 186). Falls die Transaminasen erhöht sind, weist das also auf eine, während der Gravidität relativ häufig auftretende Leberparenchymschädigung hin (59).

RIMBACH (157) konnte auch beweisen, daß weder Entbindungstrauma, noch Dammriß, Episiotomie, selbst Sectio caesarea nicht, die SGOT-Aktivität über den normalen Spiegel erhöhen. STARK und FUHRMAN (186) kamen zu entsprechenden Ergebnissen. Ihnen fiel damit auf, daß es trotz der Involutions- und Abbauvorgänge, besonders am Uterus, zu keiner Steigerung der Fermentaktivität kommt. Das spricht dafür, daß die Hyperfermente nicht durch Abbau der Zelle und damit verbundenem Fermentaustritt zustande kommt, sondern durch einen plötzlich gestörten Stoffwechsel, der zu verminderter Funktion der Zelle führt.

Zu entsprechenden Ergebnissen waren STARK und CLAUDE (184) bei Fermentaktivitätsbestimmungen nach gynäkologischen Operationen gekommen: Trotz der Größe des operativen Eingriffes, bei dem es zu einer relativ großen Zerstörung von Körperzellen kommen kann, waren postoperativ die Fermentaktivitäten im Serum unverändert. Nach Angaben anderer Autoren kommt es häufig unter der Geburt und im Wochenbett zu einer Erhöhung der Transaminasen (6, 51, 142, 157, 158, 160, 161, 162, 194). Diese Werte normalisierten sich meist in den ersten vier Wochenbettstagen wieder (157, 158, 160, 162).

HEIMBACK und andere diskutierten als Ursache für den von ihnen festgestellten Fermentanstieg eine intravaskuläre Hämolyse unter der Geburt, bzw. Involutionsvorgänge und damit einen vermehrten Eiweißabbau des Uterus im Wochenbett (68, 142, 190).

RIMBACH (157) sieht die Ursache der Erhöhung der Fermentaktivität in einer Placentaschädigung. Infolge der Uteruskontraktionen und der damit verbundenen mechanischen Beanspruchung der Placenta kommt es, wie er annimmt, zu Traumen der Placentaoberfläche und zum Eintritt von Fermenten in die mütterliche Blutbahn.

Nach LITTLE (116) kommt es durch Placentarinfarkte zu den teilweise zu beobachtenden LDH-Erhöhungen.

STARK und OWEISS (188) konnten nachweisen, daß die Placenta bei pathologischen Schwangerschaften nicht als Enzymquelle in Betracht kommt, da ihre Enzymaktivitäten zu niedrig sind, und da, wie sie außerdem nachwiesen, auch bei den Placenten pathologischer Graviditäten die GPT, GOT und LDH-Werte gegenüber der Norm unverändert sind. Sie nehmen an, daß bei erhöhten Transaminasen- und LDH-Werten Leber bzw. Herz als Fermentquelle in Frage kommen, nicht aber die Placenta.

Dagegen werden die intra- und post partum gelegentlich erhöhten Serumwerte auf Abgabe des Enzyms aus der Placenta (142, 158) bzw. dem Uterus (68, 142, 190) zurückgeführt.

1. b) Intrauteriner Fruchttod

Bei Absterben der Frucht oder bei Übertragung, wo also degenerative Veränderungen der Frucht und der Placenta angenommen werden konnten, fand MENTASTI (125a) schwach erhöhte Transaminasenwerte. DUBACH (42) konnte das nicht bestätigen. Wie andere Autoren (90, 133, 162) stellte er bei intrauterinem Fruchttod und Übertragung weder eine Erhöhung der LDH noch der Transaminasen fest. Auch CAROL und BONOW (32) konnten bei vorzeitiger Placentallösung sowie bei Frauen mit intrauterinem Fruchttod keine Erhöhung der Serum-

fermentaktivitätswerte nachweisen.

Selbst wenn es sich um eine Mazeration 2. bis 3. Grades handelte, gelang es RIMBACH (157) nicht, eine auf die placentare Degeneration zu beziehende mütterliche Fermentaktivitätserhöhung nachzuweisen.

1. c) Aborte

LITTLE (116) fand bei septischen Aborten und bei missed abortion Erhöhungen der LDH im mütterlichen Serum.

CAROL (32) und KLIMEK (90) konnten weder für die Transaminasen noch für die LDH eine erhöhte Aktivität feststellen. Nach CAROL liegen Fermentübertritte bei Fehlgeburten - durch allergische und entzündliche Veränderungen im Bereich von Uterusschleimheit und Placenta, mit nachfolgenden nekrobiotischen Prozessen und dadurch bedingter Permeabilitätsänderung der Grenzmembranen - im Bereich der Möglichkeit. Er konnte jedoch weder vor noch nach Behandlung von Fehlgeburten signifikante Abweichungen der Serumfermentaktivitäten von der Norm feststellen. Das gleiche gilt seiner Meinung nach auch für den febrilen Abortus, es sei denn, daß eine toxisch-degenerative Leberbeteiligung eine zusätzliche Fermentquelle schafft, wie beispielsweise bei schwersten Fällen von Seifenabort beobachtet werden kann.

CAROLS Ergebnisse decken sich mit denen von DUBACH und STAMM (42), die eher niedrige Werte der von ihnen untersuchten SGOT bei Fehlgeburten fanden.

1. d) Gestosen

Wie RIMBACH feststellte, kommt es bei Hyperemesis gravidarum zu einem leichten Anstieg der LDH und einem starken Anstieg der Transaminasen. Der relativ stärkere Anstieg der SGPT läßt erkennen, daß der größte Teil der Fermente aus dem Leberparenchym stammt und durch Degeneration von Leberzellen frei wird. Einen Teil des SGOT-Anstieges erklärt RIMBACH (157) durch einen allgemeinen Zellschaden, insbesondere durch Muskelnekrosen. Die Höhe des Fermentspiegels ist parallel dem objektiv klinischen Bild, so daß die Bestimmung des Serumtransaminasespiegels allein zur Beurteilung des Zustandsbildes ausreicht, und die therapeutischen Konsequenzen sich aus der Höhe des Transaminasespiegels ergeben.

Der ständige Abfall des Transaminasespiegels und der weitere, offenbar nur kurzfristige LDH-Anstieg verläuft parallel mit der klinischen Besserung und kann als indirekter Beweis für die Wiederherstellung der normalen Leberfunktion gelten (157).

Die Spätgestosen haben nach LINTON (115) und PLAUCHE (147) keinen Einfluß auf den Serumfermentspiegel der LDH. Auch ROMALIS (162) und SMITH (182) beobachteten keinen signifikanten Unterschied zu normalen Schwangeren. LITTLE (116) stellte jedoch bei schweren Spätgestosen regelmäßig eine erhöhte Serumaktivität der LDH fest.

KUBLI (95) und RIMBACH (157) erhielten ähnliche Resultate.

Bei den Transaminasen kamen die Beobachter zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

GJNNAESS (56) fand bei Toxikosen eine Verminderung der SGOT-Werte im Serum. Der Grad der Verminderung soll dabei unabhängig von der Schwere der Toxikose sein.

ROMALIS (162) hat keine Abweichung der Fermentaktivitäten der GOT und GPT von der Norm festgestellt.

Die meisten Autoren bemerkten jedoch bei Spättoxikosen einen Anstieg der Transaminasen; die Meinungen gehen aber darüber auseinander, wie häufig und wie regelmäßig es dazu kommt. DUBACH und STAMM (42) stellten fest, "daß ein Anstieg bei Spättoxikose auftreten kann".

KUBLI und andere bemerkten in einem Drittel der Fälle Erhöhungen der Transaminasenwerte (6, 91, 94, 95, 133, 193).

BORGLIN (21) fand die Serumtransaminasen in 30 bis 50 % erhöht; in 69 % der Fälle mit erhöhter Serumtransaminase stellte er gleichzeitig Zeichen einer eingeschränkten Leberfunktion fest, woraus er schließt, daß der Aktivitätsanstieg der Serumtransaminasen bei Schwangerschaftstoxikosen ebenfalls auf einen Leberzellschaden zurückzuführen ist. Auch KUBLI (94) und OJANEN (139) nehmen als Ursache für die pathologischen SGOT-Werte einen Leberzellschaden an. Nach KOTASEK (91) ist es noch fraglich, ob die Transaminaseerhöhungen auf eine isolierte Leberschädigung zurückzuführen oder ob sie Symptom einer Stoffwechselstörung sind.

CHRISP (38) fand bei 64 untersuchten Fällen von Präeklampsie in 100 % eine Erhöhung der SGOT, während Fälle mit reiner Hypertonie normale Werte aufweisen. Demzufolge soll die SGOT-Bestimmung als differential-diagnostisches Kriterium zur Unterscheidung von Präeklampsie und Hypertonie wertvoll sein.

Eine regelmäßige Beziehung zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Auftreten pathologischer Transaminasewerte ist nach KUBLI, OJANEN und KOTASEK (94, 139, 91) nicht nachweisbar. Dem widersprechen die Ergebnisse von BORGLIN, CHRISP und STRINGA (21, 38, 191), denen zufolge die Transaminasenaktivität parallel der Schwere der Erkrankung läuft und damit auch zum Indikator für einen Therapieerfolg wird. SZINNYAI (193) stellte bei schweren Toxämien ebenfalls eine Parallelität zwischen der Schwere der

Erkrankung und der SGOT-Aktivität fest. Wie RIMBACH (157) sagt er, daß bei Präeklampsien mit nicht erhöhten Transaminasewerten wahrscheinlich noch keine Leberschädigung vorliegt. (Womit eventuell die oben erwähnten Ergebnisse von ROMALIS zu erklären sind.)

Bei eklamptischen Anfällen, besonders wenn sie sich wiederholen, kommt es, nach Feststellungen von RIMBACH (157) und SZINNYAI (193), zu sprungartigem Anstieg der Transaminasen bis zu extrem hohen Werten. In diesen Fällen liegt wahrscheinlich eine stärkere Leberschädigung vor, und es gelangt eine größere Fermentmenge aus der Leber in das Blut. Infolge mehrerer eklamptischer Anfälle kommt es aber auch zu allgemeiner Zellschädigung mit Fermentabstrom aus anderen Geweben, vor allem aus der Skelettmuskulatur. (Dafür spricht ein meist gleichzeitiger Anstieg der LDH). Gleichzeitige Leberfunktionsteste (Serumbilirubin, Thymol, Goldsol) fielen wegen ihrer zu geringen Empfindlichkeit ohne Ausnahme negativ aus (193). Die Besserung wurde von der proportionalen Verminderung oder von einer Normalisierung der erhöhten Fermentwerte begleitet.

Für die Leberbeteiligung hat RIMBACH (157) folgende Erklärung: Der Spasmus der Placentagefäße führt auf dem Wege einer diaplacentaren stoffwechselhemmenden Ischämie zur latenten oder manifesten Präeklampsie. Falls diese "funktionelle Toxikose" längere Zeit hindurch besteht, kommt eine sekundäre Schädigung der Gefäße und verschiedener Organe zustande, in erster Linie der Leber. Bei schwerer Eklampsie, hauptsächlich nach einem eklamptischen Anfall, stellte RIMBACH eine Erhöhung der Fermentaktivität fest, während bei mildereren Toxämien die Werte normal blieben.

2. Dehydrogenasen und Transaminasen im Nabelschnurblut

KING (88) erhielt für LDH und MDH im Nabelschnurblut höhere Werte als im mütterlichen Serum. Für die LDH wurden diese Ergebnisse mehrfach bestätigt (34, 53, 167). Nach RIMBACH (157) liegen die LDH-Werte im Nabelschnurblut fast um ein Drittel über der Konzentration des mütterlichen Serums. FYLLING (53) beobachtete im Nabelschnurblut zweimal so hohe Aktivitäten wie im mütterlichen Serum. Dabei schien kein Zusammenhang zwischen der Aktivität im mütterlichen und im Nabelschnurserum zu bestehen. SANTONI (167) deutete die unterschiedlichen LDH-Werte als Zeichen der verstärkten anaeroben Glykolyse beim Feten, welche sie gegen Sauerstoffmangel unempfindlich macht.

Die Transaminasen im Nabelschnurblut liegen, laut RIMBACH (157), fast genau um ein Drittel unter der Konzentration des mütterlichen Serums.

Andere Autoren fanden, daß die Verteilung der Transaminasen sowohl bei Schwangeren ohne wie mit Toxikose normal sei (34, 56).

SANTONI (166) und FRIEDMANN (51) stellten, im Vergleich zum Enzymspiegel im mütterlichen Serum, eine Erhöhung der Fermentaktivität im Blute der Nabelschnur und des Feten fest. Auch PERSSON (142) fand die Transaminasenaktivität im fetalen Serum sowohl in der zweiten Hälfte der Gravidität als auch zum Zeitpunkt der Geburt 2 bis 3 mal so hoch wie im mütterlichen Serum.

Die Zunahme der GOT im Nabelschnurblut führt SANTONI (166) darauf zurück, daß Vitamin B₆ (das 1954 von LICHTENSTEIN, GUNSALUS und UMBREIT als Koferment der Transaminierung bestimmt wurde) die Placentarschranke passiert und deshalb im fetalen Blut in optimaler Konzentration vorhanden ist. RIMBACH (157) sieht die Gründe für einen Transaminasenanstieg im Nabelschnurblut bei Morbus haemolyticus neonatorum in einer Hämolyse mit begrenzter Aktivitätserhöhung und im Leberschaden mit wahrscheinlich stärkerem Anstieg. Seiner Meinung nach kommt der SGOT-Bestimmung im Nabelschnurblut für die Diagnose einer Erythroblastose aber keine Bedeutung zu, da auch eine Schädigung des Neugeborenen bei normalem Fermentwert möglich ist. In diesen Fällen scheint aber die Prognose des weiteren Verlaufes verhältnismäßig gut zu sein, während ein stark erhöhter Fermentspiegel als ein prognostisch außerordentlich schlechtes Zeichen gewertet werden muß.

Eine Beeinflussung der kindlichen durch die mütterlichen Transaminasenwerte kommt nicht in Betracht, da wegen des hohen Molekulargewichtes der Fermente eine ungehinderte Placentapassage nach den heutigen Vorstellungen unmöglich ist.

MORRIS (130) stellte für die GOT eine deutliche Erhöhung bei einer Anzahl von Frühgeborenen fest, häufig bei Erythroblastosen und Inkompatibilität gegen A. Daraus zieht er den Schluß, daß die Dysfunktion der Leber beim Morbus haemolyticus neonatorum mit A-Inkompatibilität besonders erheblich sein muß.

Den Anstieg der Transaminasenaktivität in den ersten Lebenstagen führt RIMBACH (157) auf eine Unreife der Leber zurück, d. h. auf eine Permeabilitätssteigerung des Leberparenchyms. Die Steigerung der Zellgrenzflächenpermeabilität sei die Folge einer intrauterinen Belastung während der Geburt und der extrauterinen Lebensbedingungen in den ersten Lebenstagen, d. h. Folge einer Stress-Situation.

II. METHODIK

A) EIGENSCHAFTEN DER TRANSAMINASEN
GOT UND GPT

Die Fermente sind in die Hauptwege des Zellstoffwechsels eingeschaltet:

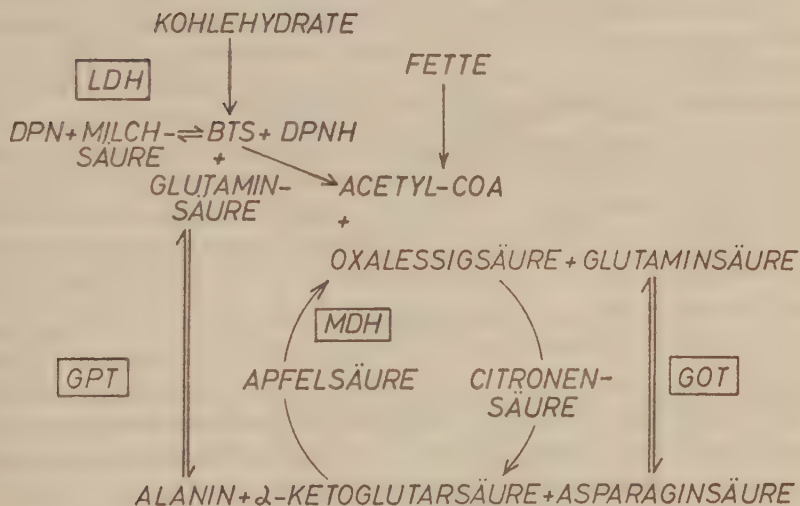
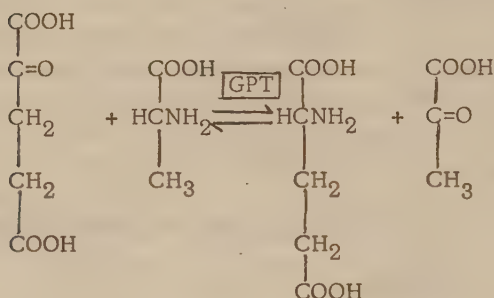
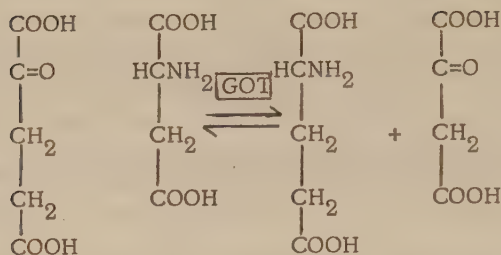
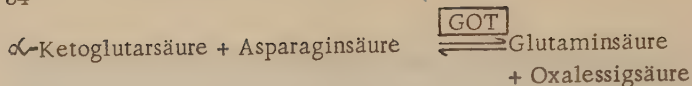


Bild 1:

Übersicht über die Stellung und Funktion der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Lactat-Dehydrogenase (LDH) und der Malat-Dehydrogenase (MDH) im Stoffwechsel. BTS = Brenztraubensäure.

Die Transaminasen übertragen Aminogruppen von α-Aminosäuren auf α-Ketosäuren. Diese Reaktionen sind reversibel:



Die Aufklärung der Transaminierungsreaktionen geht aus von Beobachtungen von BRAUNSTEIN und KRITZMANN (1937), nach denen in der Muskulatur, in geringem Grade auch in anderen Organen, L-(+)-Glutaminsäure abgebaut wird, ohne daß dabei Ammoniak bzw. ein Amid entsteht oder der Ammoniakstickstoff abnimmt (111). Dabei wird unter anaeroben Bedingungen Bernsteinsäure gebildet. Unter aeroben Bedingungen ist der Umsatz der Glutaminsäure erheblich gesteigert, es verschwindet gleichzeitig eine äquivalente Menge von Milchsäure, und dafür tritt die gleiche Menge von Alanin auf. Unter anaeroben Bedingungen wird der Umsatz der Glutaminsäure auf den aeroben Umsatz gesteigert, wenn Brenztraubensäure zugesetzt wird. Auch unter diesen Bedingungen entsteht eine der verschwindenden Glutaminsäure äquivalente Menge von Alanin. Es wird also die Aminogruppe der Aminosäure (Glutaminsäure) nicht als Ammoniak abgespalten, sondern unmittelbar auf die Ketosäure (Brenztraubensäure) übertragen. Aus der Glutaminsäure entsteht α -Ketoglutar säure, diese wird über die oxydative Dekarboxylierung zu Bernsteinsäure. Dieser Vorgang der Ammoniakübertragung wird als Transaminierung bezeichnet. Sie bedeutet gleichzeitig eine Oxydation der Aminosäure und eine Reduktion der Ketosäure.

Die Transaminierungsreaktionen verknüpfen im Intermediärstoffwechsel Synthese und Abbau der Proteine mit den anderen Stoffwechselkreisen. Im Stoffwechsel der Aminosäuren nehmen sie eine zentrale Stellung ein: Der Aufbau aller Aminosäuren setzt sich aus zwei Stufen zusammen: 1. Direkte Aminierung der α -Ketoglutar-säure zur Glutaminsäure, 2. Transaminierung einer beliebigen α -Ketosäure mit der Glutaminsäure als NH_2 -Spender. Die Transaminasen bewirken diesen Vorgang. Das Kohlenstoffgerüst der (nichtessentiellen) Aminosäuren stammt dabei aus der Brenztraubensäure oder dem Zitronensäurezyklus.

Die Transaminierungsfermente werden nach dem Donator und dem Akzeptor der Aminogruppe benannt.

Pyridoxal-5-phosphat wirkt als Koferment der Transaminasen. Grob vereinfacht stellt man sich die Reaktion so vor:

Aminosäure $_1$ + Pyridoxalphosphat $\rightleftharpoons$ Ketosäure $_1$ + Pyridoxaminphosphat

Ketosäure $_2$ + Pyridoxaminphosphat $\rightleftharpoons$ Aminosäure $_2$ + Pyridoxalphosphat.

Bei der Bedeutung, die Pyridoxalphosphat für den Stoffwechsel der Aminosäuren hat, ist es verständlich, daß der Bedarf bei vermehrter Zufuhr von Eiweiß und Aminosäuren gesteigert ist. Im Serum sinkt nach mehrwöchiger Pyridoxinmangel-ernährung die Transaminasenaktivität beim Menschen (10) und bei Versuchstieren (9, 10, 23, 196) ab. Nach Zufuhr des Vitamins normalisieren sich die Aktivitäts-werte innerhalb weniger Tage (9). Bei Gesunden (121), insbesondere bei älteren Menschen (149) und bei Schwangeren (58), führen Vitamin B_6 -Zulagen zu einem Anstieg der GOT-Werte des Serums.

Während sich die GOT zu 40 % schwer extrahierbar im mitochondrialen Raum be-findet, liegt (nach SCHMIDT, 176) die GPT fast ausschließlich im Cytoplasma vor.

Die Organe weisen - je nach ihrem Stoffwechselumsatz - einen unterschiedlichen Fermentgehalt auf:

(nach WROBLEWSKI, LA DUE, 221)

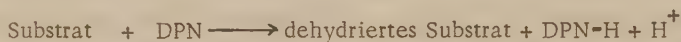
Fermentaktivität in 1g Gewebe

Organ	GOT	GPT
Herzmuskel	156 000 WE	7 100 WE
Leber	142 000 WE	44 000 WE
Skelettmuskulatur	99 000 WE	4 800 WE
Nieren	91 000 WE	19 000 WE
Pankreas	28 000 WE	2 000 WE
Milz	14 000 WE	1 200 WE
Lungen	10 000 WE	700 WE
Plasma	20 WE	16 WE

B) EIGENSCHAFTEN DER DEHYDROGENASEN LDH UND MDH

Dehydrogenasen oder Transhydrogenasen sind wasserstoffübertragende Fermente, die den Wasserstoff von einem Donator auf einen Acceptor übertragen und damit die biologische Oxydation einleiten. Nach WIELAND besteht das Wesen der biologischen Oxydation in der Aktivierung von Wasserstoff, während der Sauerstoff nur eine passive Rolle als Wasserstoffacceptor spielt (111).

Die Dehydrogenasen sind Proteide. Die prosthetische Gruppe ist für alle Dehydrogenasen im wesentlichen dieselbe, nämlich DPN (Diphospho-pyridin-nukleotid) oder TPN (Triphospho-pyridin-nukleotid). Sie ist der eigentlich wirksame Bestandteil, der die Dehydrierung vollzieht, d. h. einer Verbindung, dem sogenannten Donator, jeweils zwei H entzieht. Als wesentlicher Bestandteil der DPN und TPN fungiert ein Vitamin, das Nikotinsäureamid (Niacin), welches zur Gruppe der B-Vitamine gehört. Für den Dehydrierungsvorgang sei folgendes Reaktionsschema gegeben:



Es wird also ein H an das DPN gebunden und ein H als Ion freigesetzt. Das DPN-H gibt den H (Wasserstoff) an die Flavinenzyme als Acceptoren weiter, das ist der zweite Schritt der biologischen Oxydation.

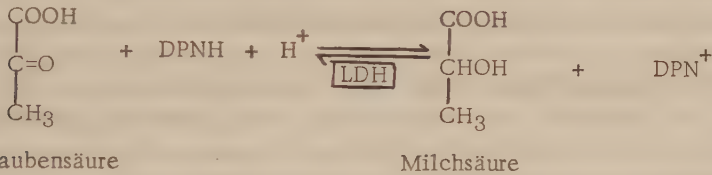
Pyridinenzyme wirken also bei den von ihnen katalysierten Reaktionen in ihrer oxydierten Form als Wasserstoffacceptoren und oxydieren dadurch bestimmte Substrate oder sie geben in ihrer reduzierten Form als Donatoren Wasserstoff wieder ab. Im Sinne der biologischen Oxydation liegt die Aufnahme von Wasserstoff, also die Oxydation des Substrates. Sie müssen dann, um ihre Funktion fortlaufend erfüllen zu können, Wasserstoff an geeignete Akzeptoren weitergeben können. Diese sind vornehmlich die Flavinenzyme.

Die Pyridinenzyme wirken substrat- und akzeptorspezifisch. Die Substratspezifität geht auf die Eiweißkomponente, das Apoferment, zurück. Die Wirkungsspezifität der Fermente, die in jedem Fall die Übertragung von Wasserstoff ist, kommt dagegen dem Koferment, d. h. dem Pyridinanteil des Fermentes, seiner prosthetischen Gruppe zu.

DPN und TPN kommen im Gewebe immer in großem Überschuß über die Apofermente vor. Dieser große Überschuß macht es verständlich, daß dasselbe Koferment sich mit verschiedenen Apofermenten vereinigen kann, so daß durch dasselbe Pyridinnukleotid, aber durch verschiedene Fermentproteine, eine Oxydoreduktion zwischen zwei verschiedenen Stoffpaaren vermittelt wird.

Die Verbindungen zwischen Pyridinnukleotiden und Fermentproteinen sind sehr leicht dissoziabel. Es wird daher durch eine relativ geringe Menge eines spezifischen Proteins eine relativ große Menge eines der beiden Kofermente zur Reaktion gebracht (111).

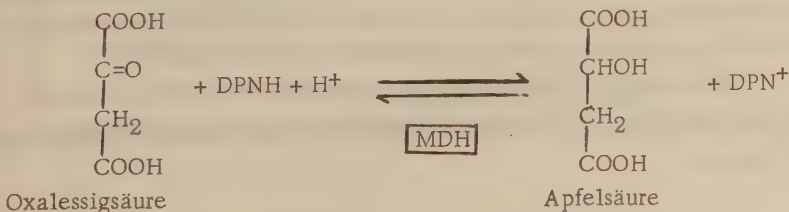
Die LDH wurde 1919 von MEYERHOF in der Froschmuskulatur entdeckt. Das Ferment katalysiert auf der Endstufe der anaeroben Glykolyse die Bildung von Milchsäure aus Brenztraubensäure. Es wird ausschließlich L-Lactat umgesetzt. Die Reaktion ist reversibel und liegt mit ihrem Gleichgewicht weit auf Seiten des Lactat:



Da die LDH praktisch in jeder Zelle vorkommt, bezeichnet man sie auch als ein "ubiquitäres Enzym". Der Organgehalt ist unterschiedlich:

Organ	Fermentaktivität in 1g Gewebe	
	<u>beim Hund</u> (WROBLEWSKI, 226)	<u>beim Menschen</u> (HAUSS, 67)
Niere	640 000 WE	
Skelettmuskel	600 000 WE	
Leber	390 000 WE	95 000 WE
Herzmuskel	240 000 WE	220 000 WE
Pankreas	150 000 WE	
Milz	140 000 WE	
Gehirn	130 000 WE	
Lunge	25 000 WE	
Serum		400 WE/ml

Die MDH wurde 1910 von THUNBERG, BATELLI und STERN entdeckt. Sie überträgt den Wasserstoff von der sekundären Alkoholgruppe der Apfelsäure auf DPN^+ , wodurch Oxalessigsäure und $\text{DPNH} + \text{H}^+$ entstehen. Diese Reaktion ist der letzte Schritt innerhalb des Zitronensäurezyklus. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt auf Seiten der Apfelsäure.



C) FERMENTAKTIVITÄTSBESTIMMUNGEN MITTELS DPNH + H⁺

Die Grundlage des von WARBURG (204) im Jahre 1937 entwickelten enzymatisch-optischen Testes ist die Messung von Extinktionsänderungen eines der an einer enzymatischen Reaktion teilnehmenden Coenzyme oder Substrate. Für solche Messungen werden am häufigsten die Coenzyme Diphosphopyridinnukleotid (DPN) und Triphosphopyridinnukleotid (TPN) herangezogen. Die reduzierten Formen beider Verbindungen, DPNH und TPNH, haben ein Absorptionsmaximum bei 340 m μ . Der Extinktionskoeffizient (ϵ) für DPNH, gemessen bei 340 m μ und 25°C, beträgt $6,2 \cdot 10^6$ cm²/Mol. D. h. ein Mikromol = 663 μ DPN, in 1 ml gelöst, schwächt nach der Reduktion zu DPNH das Licht der Wellenlänge 340 m auf einem Wege (Schichtdicke) von 10 mm um $\log I_0 / I$ (Extinktion) = 6,22.

Da DPN im Wellenbereich von 300 bis 400 m μ nicht absorbiert, können die DPN-abhängigen Dehydrogenasenreaktionen durch die Zunahme (Bildung von DPNH) oder Abnahme (Bildung von DPN) der Extinktion bei 340 (oder 366) m μ photometrisch verfolgt werden.

Das gleiche gilt für solche Enzymreaktionen, deren Reaktionsprodukt in einer gekoppelten, sekundären DPN- oder TPN-abhängigen Dehydrogenasenreaktion bestimmbar ist (sog. "zusammengesetzter optischer Test"). Durch eine derartige "Indikatorreaktion" wird im "zusammengesetzten optischen Test" zu jedem Zeitpunkt der zu messenden Reaktion die Menge an primär entstehendem Reaktionsprodukt angezeigt.

Bei Aktivitätsbestimmungen von Enzymen mißt man die Geschwindigkeit des Substratumsatzes pro Zeiteinheit. Diese Messungen sind sehr einfach bei Substratumsetzungen in DPN- oder TPN-abhängigen Dehydrogenasenreaktionen, da man hier auf Grund der optischen Eigenschaft des DPN/DPNH bzw. TPN/TPNH im Photometer direkt die Reaktionsgeschwindigkeit verfolgen kann. Zu diesen Reaktionen gehören u. a. die Bestimmung der LDH und der GPT im Serum.

Bei der Messung einer Enzymaktivität wird unter optimaler Substratkonzentration und Coenzym-Überschuß gearbeitet. Gewöhnlich wird die Reaktion durch Zugabe des Substrates gestartet.

Die durch Ablauf einer Reaktion bei 340 m μ (oder der benachbarten Wellenlänge 366 m μ) am Photometer ablesbare Extinktionsänderung ist das Maß für die enzymatische Umsetzung des Substrates in der Photometer-Küvette. Bei einem Lichtweg von $d = 1$ cm wird nach dem LAMBERT-BEERSCHEN Gesetz (17)

$$\log I_0/I = \epsilon \cdot c \cdot d$$

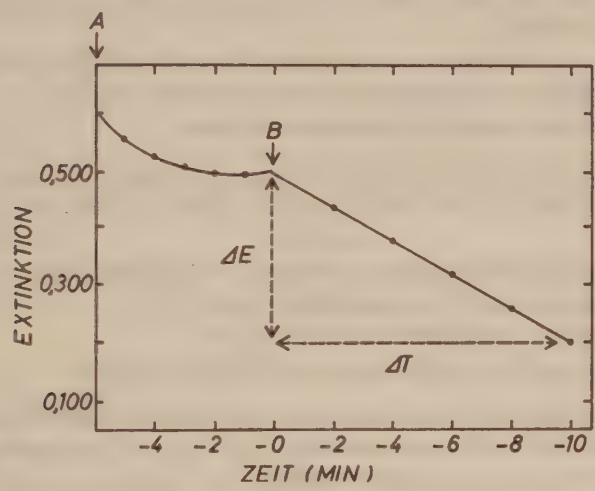
durch 1 μ Mol (= 663 μ DPN pro ml) nach Reduktion das Licht der Wellenlänge von 340 m μ um

$$\log I_0/I = 6,22$$

geschwächt.

- Definitionen: I_0 = Intensität des eingestrahnten Lichtes
 I = Intensität des aus der Meßküvette austretenden Lichtes
 $\mathcal{E}$ = Extinktionskoeffizient (cm^2 / Mol)
 c = Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes (Mol/ml)
 d = Schichtdicke der Meßküvette (cm)

Bild 2 zeigt schematisch den Verlauf einer Extinktionsänderung durch einwirkendes Enzym auf ein Substrat:



- A = Beginn des Ablaufs der Extinktionsänderung mit serumseigenen Enzymen.
 B = Start der Reaktion mit Substrat.
 ΔE = Meßpunkte des Extinktionsverlaufes (0,500 bis 0,200 in 10 Min. = 0,030/Minute).
 Δt = Zeit,

Die Bestimmung der Aktivität eines Fermentes ist möglich nach

1. der Endwert-Methode: Bei ihr bringt relativ viel Enzym bei relativ wenig Sub-

strat die Reaktion möglichst schnell zu Ende.

2. der kinetischen Methode: Substrat- und Enzymkonzentrationen werden so gewählt, daß der Substratumsatz pro Zeiteinheit bequem und genau zu messen ist (17).

Die eigenen Untersuchungen wurden nach der kinetischen Methode durchgeführt.

D) DEFINITION DER EINHEITEN

Da die Molekulargewichte der Enzyme nur erst in wenigen Fällen annähernd bekannt sind, kann eine mengenmäßige Bestimmung der Fermente nicht durchgeführt werden. Man beschränkt sich daher auf die Bestimmung der Aktivität der Enzyme, entweder

- a) ein vorgelegtes Substrat in einer bestimmten Zeiteinheit umzusetzen,
- b) das entstehende Reaktionsprodukt mengenmäßig oder
- c) die Geschwindigkeit des Umsatzes zu messen.

Von verschiedenen Forschergruppen wurden daher auch verschiedene Wege eingeschlagen, um die Aktivität der Enzyme meßbar zu machen. Hier seien nur erwähnt:

1. elektrophoretische Methode (WIELAND, PFLEIDERER 214),
2. chromatographische Methode (HESS, WALTER 75),
3. kinetische Methode (KUBOWITZ, OTT 96),
4. immunologische Methode (LANG, MASSARAT 104).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Definitionen zu Einheiten der Fermentaktivitäten, die mittels der kinetischen Methode ermittelt werden. Außer den genannten, wurden von anderen Untersuchern weitere Methoden angegeben (17).

Tabelle 1

Definitionen und Umrechnungsfaktoren einiger Enzym-
Einheiten (nach Biochemica "BOEHRINGER" (20a) S. 9
und "BERGMEYER" (17) S. 33)

Zur Umrechnung einer Einheit nach	in eine Einheit nach	multiplizieren mit
IUB (36a)	BÜCHER (27a)	0,055
Millieinheiten/ml ⁺)	WRÓBLEWSKI (219a)	2,074
25°C; 1 μ Mol/Min.	AMELUNG, HORN (4)	0,060
BÜCHER (27a)	IUB (36a)	
25°C, 1 ml, 100 sec. ;	Millieinheiten/ml ⁺)	18,2
$\Delta E_{366} = 0,100$	WRÓBLEWSKI (219a)	37,7
	AMELUNG, HORN (4)	1,09
WRÓBLEWSKI (219a)	IUB (36a)	
23°C ⁺⁺), 3 ml, 1 Min. ;	Millieinheiten/ml ⁺)	0,482
$\Delta E_{340} = 0,001$	BÜCHER (27a)	0,0265
	AMELUNG, HORN (4)	0,0289
AMELUNG, HORN (4)	IUB (36a)	
25°C,	Millieinheiten/ml ⁺)	16,7
1 μ Mol/Std. /ml	BÜCHER (27a)	0,92
	WRÓBLEWSKI (219a)	34,6

⁺)

Gemäß International Union of Biochemistry (IUB) wird die "Internationale Enzym-Einheit" definiert: 1 Einheit ist die Enzymmenge, die bei 25°C in 1 Minute 1 μ Mol-Substrat/1000 ml umsetzt. 1 Millieinheit = 1/1000 Einheit.

⁺⁺) Die Abweichung der Meßtemperatur von 25°C wurde für die Umrechnung nicht berücksichtigt.

III. STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Errechnet wurden:

1. die Mittelwerte ($\bar{x}$),
2. die Standardabweichungen der Mittelwerte ($s_{\bar{x}}$),
3. die statische Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte,
4. die Bereiche der doppelten Standardabweichungen ($\bar{x} \pm 2 s$).

Folgende Formeln liegen der statistischen Auswertung der Ergebnisse zu Grunde (DOCUMENTA GEIGY 41 a, HOSEMANN 82, KOLLER 90a):

<u>1. Mittelwert</u>	$= \bar{x}$	$= \frac{S(x)}{N}$
Definitionen	$\bar{x}$	$=$ Mittelwert, arithmetisches Mittel der Einzelwerte (x)
	x	$=$ Einzelwert
	$S(x)$	$=$ Summe der Einzelwerte
	N	$=$ Anzahl der untersuchten Fälle

2. Standardabweichung des Mittelwertes

$$= s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

Definitionen s = mittlere Abweichung (Standardabweichung der x von $\bar{x}$).

$$s = \sqrt{\frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 \dots + (x_N - \bar{x})^2}{N - 1}}$$

3. Für die

Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte
wurde gefordert:

$$P \leq 0,05$$

Definitionen: P = Überschreitungswahrscheinlichkeit;
abgelesen aus GEIGY-Tabellen (41a),
in Abhängigkeit von Freiheitsgrad
(n).

Im vorliegenden Falle ist

$$n = N_1 + N_2 - 2 \text{ für kleine } N$$

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}'}{s_D}$$

Definitionen

$$s_D = \text{Standardabweichung der Mittelwertdifferenz}$$

$$s_D = s_{x, x'} \sqrt{\frac{1}{N} + \frac{1}{N'}}$$

$$s_{x, x'}^2 = \text{gemeinsame Streuung der beiden Stichproben}$$

$$s_{x, x'}^2 = \frac{S(x)^2 - \bar{x} S(x) + S(x')^2 - \bar{x}' S(x')}{N + N' - 2}$$

4. Bereich der doppelten Standardabweichung

$$= \bar{x} \pm 2 s.$$

Die Berechnungen der einzelnen Ergebnisse zur statistischen Auswertung wurden im Institut für Angewandte Mathematik der Universität Mainz auf der ZUSE Z 22 nach Modus 94 durchgeführt.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A) DURCHFÜHRUNG DER BESTIMMUNGEN

Materialgewinnung:

Zur Messung der Fermentaktivitäten von GOT, GPT, LDH und MDH wurden von jeder Patientin rund 10 ml Venenblut gebraucht. Um jegliche Haemolyse zu vermeiden, erfolgte die Blutentnahme mit einer großkalibrigen Flügelkanüle direkt in bereitgehaltene Zentrifugengläser. Nach 10 Minuten Abkühlung im Kühltisch wurde 15 Minuten lang mit ca. 3 000 Umdrehungen/Min. zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde dekantiert und noch einmal 5 Minuten zentrifugiert, um völlig erythrozytenfreies Serum zu erhalten. Hämolysierte Proben wurden verworfen. Direkt nach der Zentrifugierung wurden die Fermentaktivitätsbestimmungen durchgeführt, um jeglicher Abnahme der Fermentaktivität zuvorzukommen.

Herstellung der Lösungen:

Für die Bestimmung der Aktivitäten der untersuchten Fermente wurden die "Biochemica-Test-Combinations" TC-A (GOT), TC-H (GPT), TC-G (LDH) und TC-L (MDH) der Firma C. F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim, (20a) benutzt.

Die Herstellung der Lösungen erfolgte nach den in den "Biochemica-Test-Combinations" enthaltenen Arbeitsanweisungen aus den beigegebenen Substraten und Fermenten.

Herstellung der Ansätze:

Die nach den Arbeitsanweisungen der "Biochemica-Test-Combinations" (20a) angesetzten Lösungen und das zur Untersuchung gelangende Serum wurden im Wasserbad auf 25° Celsius gebracht.

Die Temperatur des Wasserbades wurde mittels eines Thermostaten ("Thermomix" der Firma Braun, Melsungen) konstant gehalten.

B) PRINZIP DER METHODE

Eine Übersicht über die biochemischen Zusammenhänge der untersuchten Fermente GOT, GPT, LDH und MDH gibt Bild 3.

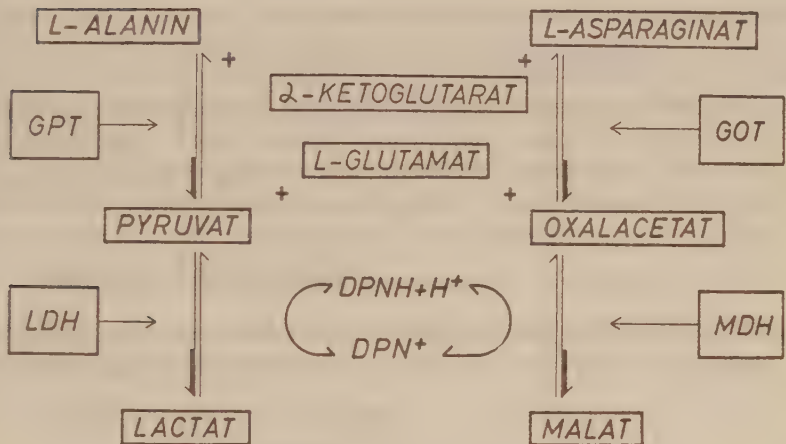


Bild 3) Schema zum Ablauf der Fermentreaktionen bei Aktivitätsbestimmungen mittels DPNH + H⁺. Die verstärkten Pfeile zeigen die zur Bestimmung notwendige Richtung des Reaktionsablaufes.

Das Enzym GOT katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

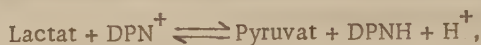


Man mißt die Aktivität der Transaminase bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Oxalacetats. Dieses wird in der gekoppelten, durch Malat-Dehydrogenase katalysierten "Indikatorreaktion" bestimmt:



Der DPNH-Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Oxalacetat und damit Meßgröße. (Reaktion rechts auf Bild 3).

Das Enzym LDH katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion



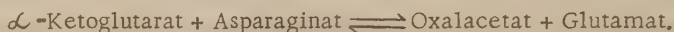
deren Gleichgewicht weit auf der Seite von Lactat und DPN^+ liegt.

Zur Messung der Aktivität der LDH im biologischen Material verfolgt man den zeitlichen Umsatz von Pyruvat und DPNH, wovon DPNH Meßgröße ist. (Reaktion im Bild 3 links unten).

Das Enzym MDH katalysiert die Reaktion



deren Gleichgewicht weit zugunsten von Malat verschoben ist. Zur Bestimmung der Aktivität des Enzyms mißt man die Rückreaktion mit Oxalacetat als Substrat und DPNH als Coenzym. Da Oxalacetat als Lösung sehr instabil ist, wird eine bestimmte Menge davon aus α -Ketoglutarat und Asparaginat durch das Enzym GOT kurz vor der Aktivitätsbestimmung der MDH direkt in der Küvette erzeugt:



Die pro Zeiteinheit umgesetzte Menge Oxalacetat, gemessen an der ihr äquivalenten Menge DPNH, ist ein Maß für die Aktivität der Dehydrogenase.

C) MESSUNG DER FERMENTAKTIVITÄTEN

Messung der Aktivität der GOT

Nacheinander wurden in ein Reagenzglas pipettiert (Meßpipetten der Firma Ludwig Hormuth, Inh. E. W. Vetter, Heidelberg, Bluntschlistraße 4):

- 2,30 ml Phosphat/Asparaginat-Lösung
(0,1 M Phosphatpuffer $p_H = 7,4$;
 $4,2 \cdot 10^{-2}$ M Asparaginsäure),
- 0,05 ml DPNH ($1,2 \cdot 10^{-2}$ M DPNH),
- 0,05 ml Malat-Dehydrogenase
(0,5 mg Enzymprotein im ml),
- 0,50 ml Serum.

Der Ansatz wurde durch Schwenken gemischt und für 15 Minuten in das thermokonstante Wasserbad (25° Celsius) gestellt. Danach wurde mit einem Plastikspatel

0, 10 ml α -Ketoglutarat

(0, 2 M Lösung des Natriumsalzes)

eingemischt und der Ansatz in die 10-mm-Küvette gegossen. Nach Einsetzen der Küvette in den geheizten Küvettenhalter (25° C) des Spektralphotometers PMQ II (Firma Carl Zeiss, Oberkochen/Württ.) erfolgte die Einstellung der Spaltbreite des Monochromators (M 4 Q III) so, daß die Meßgeräteskala etwa bei einer Extinktion von 0, 525 zum Stehen kam. Beim Durchwandern der Meßmarke 0, 500 (oder nach etwa 1 bis 2 Minuten) wurde über 10 Minuten der jede 2. Minute abgelesene Extinktionswert protokolliert. (Schematisch in Bild 2 dargestellt). Bei Extinktionen größer als 0, 030/Min. wurde die Messung mit einer verdünnten Serumprobe wiederholt. Die Verdünnung erfolgte entsprechend den Arbeitsvorschriften mit Phosphat-Asparaginat-Lösung.

Die Messung erfolgte bei allen Fermentaktivitäten gegen Luft.

Messung der Aktivität der GPT

Zur Herstellung des Ansatzes wurden entsprechend der Arbeitsvorschrift nacheinander in ein Reagenzglas pipettiert:

1, 82 ml Phosphat/Alanin-Lösung,

(0, 1 M Phosphatpuffer $p_H = 7, 4$;

1, 1 $\cdot 10^{-1}$ M Alanin),

0, 04 ml DPNH ($1, 2 \cdot 10^{-2}$ reduziertes Diphosphopyridinnukleotid)

0, 04 ml Lactat-Dehydrogenase

(0, 5 mg Enzymprotein im ml),

1, 00 ml Serum.

Nach Mischung des Ansatzes durch Umschwenken kam das Röhrchen für 15 Minuten in ein thermokonstantes Wasserbad (25° C). Während dieser Zeit reagieren die serumeigenen Enzyme ab und verbrauchen dabei DPNH + N^+ . Nach Zusatz von

0, 10 ml α -Ketoglutarat

(0, 2 M Lösung des Natriumsalzes)

läuft nur noch die Transaminase-Reaktion. Das Reaktionsgemisch wurde in die 10-mm-Küvette gegossen und die Meßgeräteskala wie bei GOT beschrieben eingestellt. Etwa 2 bis 3 Minuten nach Zugabe des α -Ketoglutarat wurde nach Durchwandern der Meßmarke 0, 500 über 10 Minuten alle 2 Minuten die Extinktion protokolliert.

Messung der Aktivität der LDH

Entsprechend der Arbeitsvorschrift wurden in die 10-mm-Küvette nacheinander pipettiert und mit Plastikspatel gemischt:

- 2,85 ml Phosphat/Pyruvat-Lösung
 (0,05 M Phosphatpuffer $p_H = 7,5$;
 $3,1 \cdot 10^{-4}$ M Pyruvat),
- 0,05 ml DPNH ($8 \cdot 10^{-3}$ M DPNH, reduziert),
- 0,10 ml Serum.

Die Küvette mit dem Reaktionsgemisch wurde in den thermokonstanten Küvettenhalter des Meßgerätes gebracht und die Spaltbreite des Monochromators wie bei GOT beschrieben eingestellt. Da die Reaktion sofort läuft, wurde ab Durchwandern der Meßmarke 0,500 über 10 Minuten jeder Minutenwert protokolliert. Bei Extinktionen über 0,020 pro Minute wurde mit Phosphat-Pyruvat-Puffer verdünntem Serum (je nach Aktivität 1:1, 1:5 oder 1:10) ein neuer Ansatz hergestellt und die Bestimmung wiederholt.

Messung der Aktivität der MDH

Der Bestimmungsansatz wurde nach den Arbeitsanweisungen der "Biochemica-Test-Combination" durchgeführt. Nacheinander wurden in ein Reagenzglas pipettiert:

- 2,75 ml Phosphat/Asparaginat-Lösung
 (0,1 M Phosphatpuffer $p_H = 7,4$;
 $4,2 \cdot 10^{-2}$ M Asparaginat),
- 0,05 ml α -Ketoglutarat
 ($6 \cdot 10^{-2}$ M Lösung des Natriumsalzes),
- 0,05 ml DPNH ($1,2 \cdot 10^{-2}$ M DPNH, reduziert, in
 1 %iger Natriumbicarbonatlösung),
- 0,05 ml GOT
 (0,1 ml Enzymprotein im ml).

Der gemischte Ansatz wurde für 5 Minuten in ein 25° Celsius thermokonstantes Wasserbad gebracht und anschließend in die 10-mm-Küvette umgegossen. Nach Zugabe von

- 0,10 ml Serum

wurde die Meßmarke, wie bei GOT beschrieben, eingestellt und bei Durchwandern der Meßmarke 0,500 über 10 Minuten die Extinktion für jede Minute abgelesen und protokolliert. Bei Extinktionen über 0,030 pro Minute wurde der Test mit Phosphat-Asparaginat-Lösung verdünntem Serum wiederholt.

D) BERECHNUNG DER AKTIVITÄT IN WROBLEWSKI-EINHEITEN

Alle in dieser Arbeit gemessenen Fermentaktivitäten sind in WROBLEWSKI-Einheiten angegeben. Nach der Definition von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (101, 219 a) ist eine WROBLEWSKI-Einheit die GOT-Menge in 1 ml Serum, die bei 25° Celsius (GPT: 23° C; LDH: 24 bis 27° C; MDH: 25° C) im 3-ml-Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert.

Die eigenen Messungen der Aktivität der Fermente wurden entsprechend den Arbeitsvorschriften der "Test-Combinationen der Biochemica" Boehringer, Mannheim, (20a) bei einer konstanten Temperatur von 25 ° Celsius durchgeführt. Aus den bei der Messung gewonnenen Minuten- bzw. 2-Minuten-Extinktionsdifferenzen wurde der Minutenmittelwert gebildet und dieser bei

Einsatz von 1,0 ml Serum (GPT) mit 1000 multipliziert,
0,5 ml Serum (GOT) mit 2000 multipliziert,
0,1 ml Serum (LDH, MDH) mit 10.000 multipliziert.

Die errechnete Zahl gibt die Aktivität in WROBLEWSKI-Einheiten an (siehe auch Tabelle 1).

E) UNTERSUCHUNGSMATERIAL

In 884 Einzeluntersuchungen wurden 221 Blutseren auf die Fermentaktivitäten der GOT, GPT, LDH und MDH untersucht. Die Einzelwerte der Bestimmungen sind in den Tabellen 2 bis 12 zusammengefaßt. Tabelle 12 vermittelt eine Übersicht über die Anzahl der untersuchten Fälle, die Mittelwerte, die Streuung der Mittelwerte, die statistische Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte sowie den aus den GEIGY-Tabellen (41a) abgelesenen P-Wert, die Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Zur Festlegung der Normalbereiche wurden die Seren von 25 klinisch-gesunden, nichtschwangeren Frauen (Gruppe A) auf die Aktivitäten der GOT, GPT, LDH und MDH untersucht. Die gefundenen Einzelwerte, Mittelwerte mit Streuung und Bereiche der doppelten Standardabweichung sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Die anderen Untersuchungsgruppen gliedern sich entsprechend der klinischen Diagnose:

Die Gruppen B bis D sind Frauen mit den drei verschiedenen Abortstadien, Abortus imminens, Abortus incipiens und Abortus incompletus. Die Gruppe D faßt Frauen mit den verschiedenen gynäkologischen Entzündungsformen zusammen:

Adnexitis, Endometritis, Kolpitis, parametrale Abszesse, Pyelitis gravidarum, Mastitis sowie Abszesse der Mamma, der Parametrien, der Bartholinischen Drüsen usw.

Frauen mit Gestosen, intrauterinem Fruchttod und extrauteriner Gravidität wurden in den Gruppen F, G und H zusammengefaßt.

Die Gruppe I enthält die Ergebnisse von Fermentaktivitätsbestimmungen im kindlichen Blut (Nabelschnurserum), die mit den mütterlichen Werten (Gruppe K) zur Zeit der Geburt verglichen werden.

Bild 4

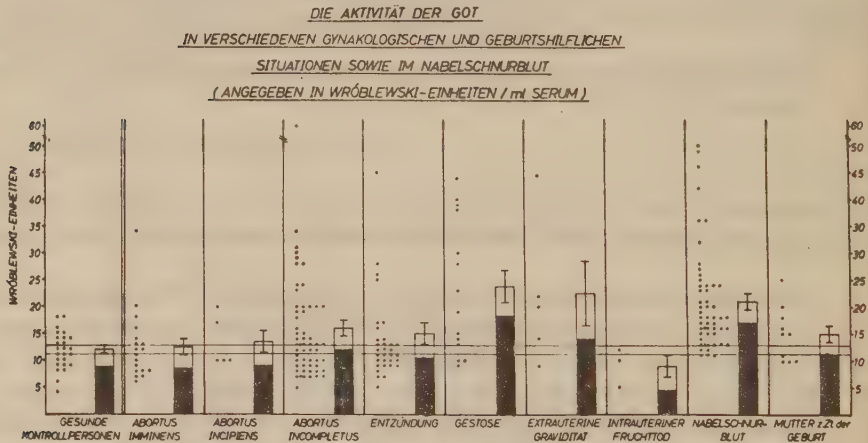


Bild 5

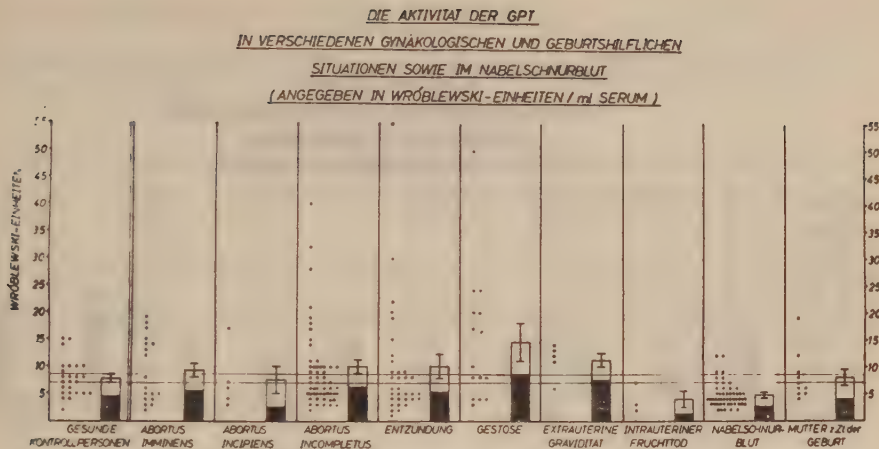
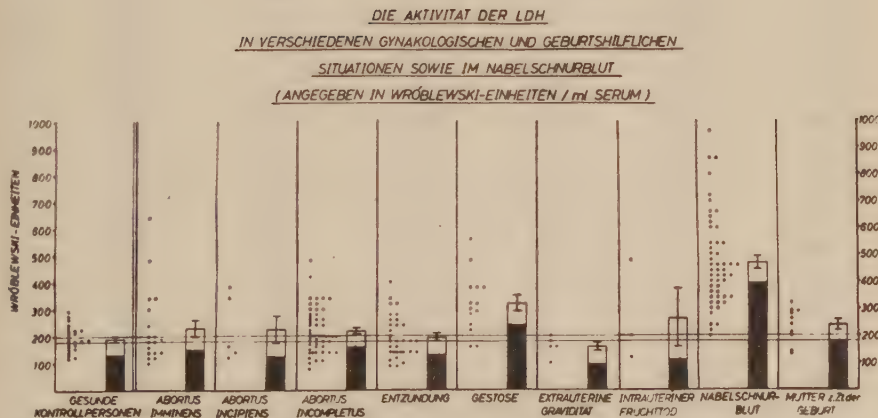


Bild 6



DIE AKTIVITÄT DER MDH
IN VERSCHIEDEN GYNÄKOLOGISCHEN UND GEBURTSHILFLICHEN
SITUATIONEN SOWIE IM NABELSCHNURBLUT
(ANGEGEBEN IN WRÖBLEWSKI-EINHEITEN / ml SERUM)

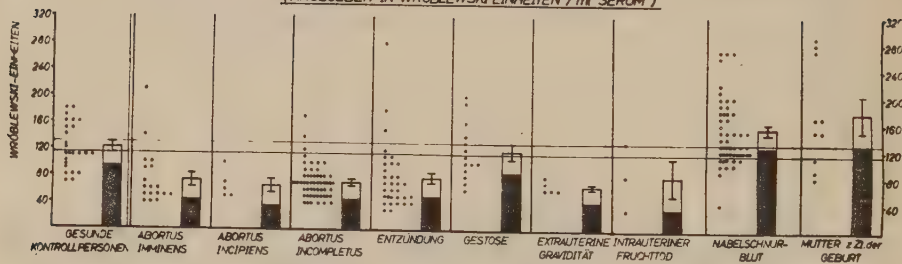


Tabelle 2

Einzel- und Mittelwerte der Gruppe A

Bei 25 klinisch gesunden Frauen wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
1	Rat.	23	13	7	218	162
2	Mül.	33	11	5	270	125
3	Rot.	22	14	5	264	153
4	Glo.	40	9	6	174	169
5	Kra.	36	11	15	223	113
6	Ber.	35	9	10	153	108
7	Sch.	23	6	4	227	96
8	Asw.	25	12	5	221	152
9	Mar.	35	15	5	239	162
10	Pae.	36	14	10	186	95
11	Pie.	22	8	8	118	81
12	Bie.	23	4	7	175	183
13	Kri.	43	10	5	119	74
14	Pfe.	27	12	8	197	80
15	Web.	42	18	10	175	124
16	Gor.	38	16	15	150	113
17	Ren.	30	18	8	168	67
18	Chr.	24	13	9	129	78
19	Dor.	30	9	7	182	160
20	Emb.	57	12	6	205	108
21	Tus.	48	15	8	285	180
22	Pok.	28	11	14	161	140
23	Tas.	47	14	2	143	112
24	Gum.	50	8	4	181	114
25	Ger.	25	10	10	212	89
-						
$\bar{x}$			12	7,72	191	121,5
$s_{\bar{x}}$			0,7	0,67	9,08	7,1
Bereich der doppel-						
ten Standardabwei-						
chung			4-18	2-15	118-285	67-183

Tabelle 3

Einzel- und Mittelwerte der Gruppe B

Bei 18 Frauen mit Abortus imminens wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WRÖBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
26	Ull.	27	10	5	186	88
27	Rau.	21	11	5	198	60
28	Hof.	30	18	17	332	96
29	Reh.	28	7	4	120	60
30	Müh.	31	6	3	92	40
31	Kre.	31	12	8	304	70
32	Eim.	34	13	19	340	142
33	And.	24	7	3	176	50
34	Lec.	20	13	14	144	42
35	Hip.	23	20	18	200	62
36	Mie.	39	12	5	640	100
37	Har.	28	9	12	124	48
38	Nor.	41	14	14	134	90
39	Bra.	37	8	2	134	42
40	Lam.	38	8	4	240	50
41	Mic.	34	8	6	154	53
42	Cas.	31	10	13	174	50
43	Mar.	26	34	15	486	210
$\bar{x}$			12,5	9,2	233,8	75
$s^2_{\bar{x}}$			± 1,5	1,3	33,2	10,1

Tabelle 4Einzel- und Mittelwerte der Gruppe C

Bei 5 Frauen mit Abortus incipiens wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WRÓBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
44	Lau.	38	10	6	160	50
45	Leh.	34	20	17	120	60
46	Spi.	27	10	4	380	70
47	Zim.	23	10	3	140	50
48	Kru.	23	17	7	340	100
$\bar{x}$			13,4	7,4	228	66
s^2_x		+	2,1	2,5	54,6	9,2
s_x		-				

Tabelle 5Einzel- und Mittelwerte der Gruppe D

Bei 56 Frauen mit Abortus incompletus wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
49	Sie.	36	13	14	170	74
50	Eis.	22	7	5	154	58
51	Gus.	27	9	3	186	64
52	Sch.	25	30	55	180	68
53	Hoc.	30	10	5	162	70
54	Nov.	32	9	4	108	60
55	Gur.	29	7	5	176	60
56	Fun.	27	20	19	194	78
57	Hei.	28	8	6	250	74
58	Sig.	33	13	9	260	168
59	Lis.	35	10	10	190	70
60	Bet.	23	14	8	260	86
61	Ber.	43	13	10	308	82
62	Roß.	34	12	5	208	50
63	Völ.	24	7	7	132	50
64	Wer.	30	34	11	200	70
65	Roc.	32	29	18	204	90
66	Pat.	35	9	5	172	60
67	Fic.	36	20	4	200	78
68	Wyc.	21	10	8	84	50
69	Gut.	23	24	40	248	72
70	Dar.	31	11	7	208	61
71	Wac.	28	20	17	336	100
72	Fun.	27	23	32	340	110
73	Kra.	36	16	10	300	76
74	Fle.	16	28	8	260	100
75	Rap.	30	14	6	300	80
76	Web.	32	28	10	320	97
77	Wen.	35	10	7	272	87
78	Wei.	24	24	11	145	60

Tabelle 5, Fortsetzung

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
79	Har.	26	82	21	420	140
80	Sai.	23	20	5	184	120
81	Her.	28	12	3	110	50
82	Bar.	27	29	9	244	75
83	Sch.	23	8	4	170	50
84	Mey.	32	9	3	224	48
85	Fle.	26	14	10	480	97
86	Müh.	31	13	6	196	71
87	Lau.	38	12	5	140	70
88	Hof.	30	19	28	248	68
89	Kau.	27	12	7	284	70
90	Rud.	32	13	5	194	40
91	Fro.	29	7	6	204	60
92	Kre.	21	13	4	210	67
93	Rec.	33	7	6	100	40
94	Fra.	36	10	5	140	42
95	Dei.	36	7	3	154	40
96	Pla.	24	8	6	144	40
97	Bey.	34	8	9	134	40
98	Tko.	28	15	4	200	52
99	Hel.	31	31	10	310	60
100	Rot.	37	8	3	340	78
101	Eis.	35	19	5	254	77
102	Poc.	27	18	10	280	50
103	Jun.	31	15	15	332	66
104	Lam.	38	5	2	114	50
-			15,9	9,8	220,1	70
x						
s ⁻ x			+	1,5	1,2	10,7
			-			3,3

Tabelle 6Einzel- und Mittelwerte der Gruppe E

Bei 33 Frauen mit verschiedenen Infektionen wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
105	Str.	22	7	4	92	42
106	Ost.	25	10	5	172	42
107	Ker.	19	9	2	140	58
108	Au.	44	26	5	316	98
109	Geh.	29	12	6	215	95
110	Hel.	26	11	6	136	62
111	Web.	39	13	4	236	52
112	Wit.	19	14	9	115	87
113	Has.	33	9	8	240	64
114	Bee.	25	10	5	137	70
115	Wac.	20	63	19	183	112
116	Kir.	19	13	20	145	80
117	Hin.	35	9	4	324	82
118	Mar.	26	13	5	180	50
119	Par.	26	12	9	260	72
120	Mat.	25	16	8	154	72
121	Sch.	21	17	73	204	76
122	Het.	17	11	12	88	27
123	Skr.	30	10	2	128	50
124	Kes.	28	12	4	236	116
125	Mus.	38	25	30	410	184
126	Has.	29	45	22	260	100
127	Kön.	24	28	8	340	110
128	Lud.	40	13	15	276	150
129	Kle.	54	9	1	185	47
130	Kör.	54	11	11	280	55
131	Sch.	21	5	3	156	50
132	Ren.	20	8	5	100	40
133	Bor.	38	7	8	140	32
134	Sch.	26	10	3	146	40
135	Bor.	21	14	3	146	40

Tabelle 6, Fortsetzung

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
136	Fra.	30	11	4	186	53
137	Uhl.	30	17	9	190	280
- x			15,1	10,0	196,9	78,7
s= x		+ -	2,0	2,2	13,5	8,6

Tabelle 7Einzel- und Mittelwerte der Gruppe F

Bei 14 Frauen mit Gestosen wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
138	Pul.	21	10	4	320	100
139	Lad.	24	23	10	228	116
140	Oeh.	22	30	20	560	160
141	Jan.	23	38	50	160	74
142	Fle.	39	15	8	476	140
143	Leh.	32	13	3	376	87
144	Jar.	23	40	24	292	193
145	Dal.	21	44	24	160	60
146	Ulr.	22	9	4	380	123
147	Sch.	38	26	20	322	90
148	Sch.	32	10	8	240	80
149	Spe.	27	19	4	386	100
150	Rad.	25	39	17	290	200
151	Koh.	24	14	8	280	130
-			23,7	14,5	319,2	117,8
x						
s-						
x			3,3	3,4	30,0	11,2

Tabelle 8Einzel- und Mittelwerte der Gruppe G

Bei 3 Frauen mit intrauterinem Fruchttod wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden;

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
152	Fri.	33	12	3	480	130
153	Obe.	25	5	2	122	30
154	Sch.	23	10	7	198	80
- x			9,0	4,0	266,6	80
s- x		+	2,0	1,5	109,0	28,8

Tabelle 9Einzel- und Mittelwerte der Gruppe HBei 5 Frauen mit extrauteriner Gravidität wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
155	Pau.	23	9	6	100	60
156	Bre.	29	14	11	60	180
157	Spe.	26	47	14	160	60
158	Esc.	24	22	13	200	80
159	Rat.	24	20	12	160	70
$\bar{x}$			22,4	11,2	160,0	66,0
s^2_x		$\pm$	6,5	1,3	16,7	3,9

Tabelle 10Einzel- und Mittelwerte der Gruppe I

Bei 52 Neugeborenen wurden die folgenden Fermentaktivitäten im Nabelschnur-
serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
		GOT	GPT	LDH	MDH
160	Wen.	11	3	360	42
161	Nie.	12	5	320	118
162	Gei.	17	4	460	130
163	Sch.	13	5	400	120
164	Büt.	18	3	380	180
165	Eif.	20	8	340	95
166	Sch.	16	3	300	127
167	Her.	11	2	320	110
168	Hei.	21	7	394	123
169	Wal.	25	5	544	272
170	Bra.	20	5	600	193
171	Wol.	21	7	520	150
172	Kle.	23	4	326	107
173	Hen.	18	4	380	127
174	Vög.	13	5	332	116
175	Tri.	16	4	286	127
176	Kar.	16	4	420	173
177	Hag.	49	4	626	260
178	Sch.	13	4	460	110
179	Cas.	14	8	543	132
180	Roh.	13	2	660	207
181	Fon.	15	4	360	110
182	Ros.	10	3	800	150
183	Han.	17	2	486	170
184	Lie.	12	2	400	100
185	Bor.	15	3	460	130
186	Hol.	15	3	426	123
187	Sch.	16	2	352	127
188	Ken.	24	4	460	180

Tabelle 10, Fortsetzung

Lfd. Nr.	Name	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
		GOT	GPT	LDH	MDH
189	Hup.	18	3	306	100
190	Müh.	18	3	434	123
191	Wer.	36	12	700	230
192	Web.	17	5	340	110
193	Sch.	36	6	425	147
194	Ree.	50	6	540	183
195	Ath.	46	9	640	190
196	Kit.	20	4	660	220
197	Kau.	32	9	860	200
198	Weh.	42	12	480	150
199	Kah.	19	4	500	150
200	Mül.	24	5	954	170
201	Zim.	13	5	440	143
202	Sch.	16	4	434	120
203	Con.	26	3	860	270
204	Hei.	24	6	592	187
205	Kei.	27	5	720	270
206	Leo.	18	4	220	203
207	Ebl.	23	6	244	140
208	Sal.	24	4	240	160
209	Dar.	16	3	200	197
210	Ros.	13	3	416	120
211	Sch.	28	7	460	118
-		20,9	4,7	468,8	154,0
x					
s-		1,3	0,3	23,6	6,9
x					

Tabelle 11Einzel- und Mittelwerte der Gruppe K

Bei 10 Müttern wurden zur Zeit der Geburt die folgenden Fermentaktivitäten im Serum gefunden:

Lfd. Nr.	Name	Alter	WROBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
			GOT	GPT	LDH	MDH
212	Her.	42	11	8	200	290
213	Wem.	23	10	9	260	150
214	Neu.	32	16	5	210	170
215	Bit.	23	20	7	320	170
216	Muc.	16	25	4	244	283
217	Müh.	23	18	19	294	154
218	Str.	20	10	12	130	84
219	Krä.	30	15	6	290	110
220	Wag.	27	15	5	280	270
221	Kos.	26	10	6	140	90
$\bar{x}$			15,0	8,1	236,8	177,1
$s^2_{\bar{x}}$		$\pm$	1,5	1,4	20,6	24,6

Tabelle 12

Übersicht über die Ergebnisse der Untersuchungsgruppen A - K

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	K
	Gesunde	Abortus imminens	Abortus incipiens	Abortus incomple- tus	Infek- tionen	Gestosen	Intraute- riner Fruch- tod	Extrau- terine Fruch- tation	Nabel- schnur- serum	Mutter zur Zeit der Geburt
<u>GOT</u>	N 25	18	5	56	33	14	3	5	52	10
	$\bar{x}$ 11,6	12,5	13,4	15,9	15,1	23,7	9,0	22,4	20,9	15,0
	$\bar{x}$ 0,69	1,5	2,1	1,5	2,0	3,3	2,0	6,5	1,3	1,5
	$\bar{x}$ 0,56	0,56	0,95	1,78	1,45	4,51	1,28	3,41	4,67	2,24
	P 0,20	0,20	0,20	0,10	0,70	0,001	0,05-0,10	0,30	0,001	0,05
<u>GPT</u>	N 25	18	5	56	33	14	3	5	52	10
	$\bar{x}$ 7,7	9,2	7,4	9,8	10,0	14,5	4,0	11,2	4,7	6,1
	$\bar{x}$ 0,6	1,3	2,5	1,2	2,2	3,4	1,8	1,3	0,3	1,4
	$\bar{x}$ 1,10	1,10	6,17	1,09	0,87	2,55	1,83	2,12	4,56	0,27
	P 0,30	0,30	0,30	0,30	0,40	0,02	0,05-0,10	0,05	0,001	0,80
<u>LDH</u>	N 25	18	5	56	33	14	3	5	52	10
	$\bar{x}$ 191,0	233,8	228,0	220,1	196,9	319,2	266,6	160,0	468,8	336,8
	$\bar{x}$ 9,08	33,2	54,6	10,7	13,5	30,0	109,0	16,7	23,6	20,6
	$\bar{x}$ 1,42	1,42	1,20	1,68	0,94	5,05	1,81	1,42	7,98	2,37
	P 0,60	0,30	0,30	0,10	0,20	0,001	0,20	0,001	0,001	0,05
<u>MDH</u>	N 25	18	5	56	33	14	3	5	52	10
	$\bar{x}$ 121,5	75,0	66,0	71,0	78,7	117,8	80,0	66,0	154,0	177,1
	$\bar{x}$ 7,0	10,1	9,2	3,3	9,6	11,2	28,8	3,9	6,9	24,6
	$\bar{x}$ 3,87	3,36	3,36	7,34	3,64	0,28	1,85	3,44	2,92	2,93
	P 0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,80	0,05-0,10	0,001	0,01-0,001	0,01-0,001

Definitionen:

N = Anzahl der untersuchten Fälle

 $\bar{x}$ = Mittelwerte $\bar{x}$ = Streuung der Mittelwerte t = Testwert zur Errechnung der Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte

P = Überschreitungswahrscheinlichkeit

Für die Signifikanz der Differenz zweier Mittelwerte (jeweils zwischen Gesunden und einer Gruppe von Kranken errechnet) wurde getestet: P = 0,05.

Alle entsprechenden P-Werte wurden unterstrichen.

V. E R G E B N I S S E U N D D I S K U S S I O N

Gruppe A:

Bei 25 klinisch gesunden, nichtschwangeren Frauen bestimmten wir die Serumfermentaktivitäten der GOT, GPT, LDH und MDH. Die Ergebnisse sind in Bild 4 bis 7 sowie in den Tabellen 2 und 12 dargestellt.

Wir bezogen uns deshalb nicht auf die durch andere Autoren ermittelten Normalwerte, weil diese Werte zum Teil erheblich voneinander abweichen. Die Ursachen dieser Divergenz liegen nach KUBLI (93) wahrscheinlich in der Methodik. Mit der üblichen Bestimmungsmethodik werden, z. B. bei der LDH, nicht ein einzelnes Ferment bestimmt, sondern mehrere organspezifische, unter sich verschiedene Milchsäuredehydrogenasen. Es wäre möglich, daß mit verschiedener Bestimmungsmethodik auch verschiedene Fraktionen der LDH erfaßt werden und daß dadurch Abweichungen zustande kommen. Deshalb empfiehlt es sich, von eigenen Normalwerten auszugehen.

Gruppen B bis D:

Wir untersuchten insgesamt 79 Frauen der drei Abortstadien: Abortus imminens, Abortus incipiens, Abortus incompletus.

In den drei Untersuchungsgruppen ergaben sich für die MDH signifikante Unterschiede (Bild 7, Tab. 3, 4, 5, 12). Man erkennt, daß die Werte der Gruppen B bis D niedriger sind als die Werte der Gruppe A.

Die Werte der Transaminasen (GOT, GPT) und der LDH lagen in allen Fällen im Bereich der Norm (Bild 4 bis 6, Tab. 3, 4, 5, 12).

Diese Ergebnisse werden durch die von CAROL (32) und KLIMEK (90) bestätigt, die weder bei den Transaminasen noch bei der LDH eine Erhöhung feststellen konnten. DUBACH und STAMM (42) fanden die SGOT-Werte bei Fehlgeburten eher erniedrigt.

CAROL (32) hält Fermentübertritte bei Fehlgeburten, bedingt durch entzündliche Prozesse, theoretisch für möglich. Diese Annahme fand er jedoch bei seinen Messungen nicht bestätigt. Auch wir fanden bei febrilen Aborten keine Fermentaktivitätserhöhungen.

Auch in einem Fall von Seifenabort fanden wir keine Veränderungen der Serumfermente. Nach CAROL soll es jedoch in schwersten Fällen von Seifenaborten zu Serumfermentaktivitätserhöhungen kommen, bedingt durch die toxisch-degenerative Leverbeteiligung.

Bei 6 Frauen konnten wir die Fermentwerte über zwei verschiedene Abortstadien verfolgen. Aber in keinem Fall kam es bei der zweiten Messung zu einer bemerkenswerten Änderung gegenüber dem Ausgangswert:

Lfd. Nr.	klinische Diagnose	WRÓBLEWSKI-Einheiten pro ml Serum			
		GOT	GPT	LDH	MDH
28	Ab. imminens mens III	18	17	332	96
	Ab. incompletus	19	27,5	240	70
38	Ab. imminens mens IV	14	14	134	90
	Ab. incompletus	21		200	60
40	Ab. imminens mens V	8	4	240	50
	Ab. incompletus	5	2	120	50
44	Ab. incipiens mens II/III	10	6	160	50
	Ab. incompletus	12	5	140	70
47	Ab. incipiens mens V	10	3	140	50
	Ab. incompletus	11	2	120	40
86	Ab. incipiens mens VI	6	3	100	40
	Ab. incompletus	13	6	196	71

Gruppe E:

Bei 33 Frauen mit den verschiedensten gynäkologischen Infektionen fanden wir signifikante Unterschiede bei der MDH. Die Werte der Gruppe E sind dabei niedriger als die der Gruppe A. (Bild 7, Tab. 6, 12). Für die GOT, GPT und LDH (Bild 4 bis 6, Tab. 6, 12) fanden wir im Bereich der Norm liegende Serumaktivitäten,

Das entspricht den Ergebnissen aus anderen Gebieten der Medizin.

LA DUE und WRÓBLEWSKI (101) fanden bei febrilen und infektiösen Krankheiten keine Erhöhung der Serumfermente. Auch AMELUNG (3) konnte nur uncharakteristische Aktivitätsänderungen der Serumfermente feststellen, die für die klinische Diagnostik ohne Belang sind. Von Interesse für die klinische Diagnostik sollen lediglich die Änderungen der Fermentaktivitäten bei der infektiösen Mononukleose und bei Leptospiren-Infektionen sein.

Gruppe F:

Bei 14 Gestose-Fällen wurden Normalwerte der MDH, aber signifikante Unterschiede der Serumfermentaktivitäten der GOT, GPT und LDH festgestellt (Bild 4 bis 7, Tab. 7, 12). Die Werte der Gruppe F liegen niedriger als die der Gruppe A. Wie erwähnt, kamen andere Autoren zu ähnlichen Ergebnissen (6, 21, 38, 91, 94, 95, 116, 133, 139, 157, 191), die sich folgendermaßen erklären lassen: Die Ursache der Schwangerschaftstoxikose liegt in einer Mangel durchblutung der Placenta. Als Folge dieser Mangel durchblutung kommt es zu einem Drosselungsphänomen, ähnlich dem vom GOLDBLATT beschriebenen (eine Blutdrucksteigerung bei Drosselung einer Nierenarterie). Bisher unbekannte Substanzen werden dabei freigesetzt und führen zu einer allgemeinen Gefäßerkran- kung mit der Folge der Hypertonie oder darüber hinaus zu einem lokalisierten Gefäßspasmus an der Niere (Proteinurie, Ödeme, akutes Nierenversagen), am Hirn (eklamptische Anfälle) oder an der Leber (Schwangerschaftsikterus, Coma hepaticum). Der eklamptische Anfall ist dabei noch nicht mit einem Parenchym- schaden verbunden, soweit keine den Zellstoffwechsel schädigende Hypoxie besteht (157). Tritt aber in Folge mehrerer eklamptischer Anfälle eine allge- meine Zellschädigung ein, dann ist nicht nur mit einem Fermentabstrom aus der Leber zu rechnen, sondern auch aus anderen Geweben, vor allem der Ske- lett Muskulatur (dafür spricht die LDH-Erhöhung). Eine Präeklampsie kann ohne Zellschädigung verlaufen, die Serumfermente bleiben dann normal. Je größer die Zellschädigung, vor allem der Leber, desto höher die Transami- nasenwerte, die damit ein Maß für die Schwere der Erkrankung und ebenso ein Indikator für den Therapieerfolg sind.

Gruppe G:

Bei 3 Frauen mit intrauterinem Fruchttod fanden wir weder bei den Transami- nasen (GOT, GPT) noch bei den Dehydrogenasen (LDH, MDH) eine Abweichung der Serumfermentaktivität von der Norm. (Bild 4 bis 7, Tab. 8, 12). Das ent- spricht den Ergebnissen von DUBACH (42) und anderen Autoren (32, 90, 133, 157, 162).

Die degenerativen Veränderungen der Frucht sind also nicht mit einer placentaren Degeneration verbunden. Ein Übertritt makromolekularer Substanzen, in diesem Falle ein Fermentübertritt vom geschädigten kindlichen auf den mütterlichen Organismus, ist damit unmöglich.

Gruppe H:

Bei 5 Frauen mit extrauteriner Gravidität fanden wir im Bereich der Norm liegende Transaminasen-Werte, (Bild 4, 5. Tab. 9, 12). Die Werte der Dehydrogenasen LDH und MDH zeigten gegenüber der Norm signifikante Unterschiede, (Bild 6, 7. Tab. 9, 12). Dabei lagen die Werte dieser Gruppe unter denen der Gruppe A.

Gruppe I:

Bei 33 Untersuchungen von Nabelschnurseren stellten wir eine signifikante Abweichung der GOT-Aktivität fest (Tab. 10, 11. Bild 5). Die Werte der Gruppe B sind niedriger als die der Gruppe A. Die GOT-Werte des Fetus liegen damit weit unter denen der Mutter. Das wird durch die Ergebnisse von RIMBACH (157) bestätigt, denen zufolge die Transaminasen im Nabelschnurblut um ein Drittel unter der Konzentration des mütterlichen Blutes liegen.

Signifikant unterschiedliche Werte fanden wir für die GOT, LDH und MDH (Bild 4, 6, 7. Tab. 10, 12). Dabei lagen die Werte dieser Gruppe unter denen der Gruppe A. Zahlreiche andere Autoren kamen zu entsprechenden Ergebnissen (34, 51, 53, 88, 142, 157, 166, 167).

Es werden die verschiedensten Ursachen diskutiert;

Nach SANTONI (167) sind die erhöhten LDH-Werte Zeichen des verstärkten anaeroben Glykolyse bei Feten, welche sie gegen Sauerstoffmangel unempfindlich macht.

Die Zunahme der GOT im Nabelschnurblut führt SANTONI (167) darauf zurück, daß Vitamin B₆ die Placentarschranke passiert und deshalb im fetalen Blut in optimaler Konzentration vorhanden ist.

RIMBACH (157) und MCKRIS (158) sehen die Gründe für einen Transaminasenanstieg bei Morbus haemolyticus neonatorum in einer Haemolyse und im Leberschaden. Den Anstieg der Transaminasen in den ersten Lebenstagen führt RIMBACH (157) auf eine Unreife der Leber zurück, d. h. auf eine Permeabilitätssteigerung des Leberparenchyms. Die Steigerung der Zellgrenzflächenpermeabilität sei die Folge einer intrauterinen Belastung während der Geburt und der extrauterinen Lebensbedingungen in den ersten Lebenstagen, d. h. Folge einer Stress-Situation. Gegen diese Theorie spricht die von uns festgestellte Vermun-

derung der SGPT-Werte; denn bei einer Leberschädigung müßten diese am stärksten erhöht sein.

Der Vergleich zwischen den Serumfermentaktivitäten des Feten (Nabelschnur) und der Mutter (Tab. 12) zeigt, daß eine Beeinflussung der kindlichen durch die mütterlichen Fermentwerte nicht in Betracht kommt. Wegen des hohen Molekulargewichtes der Fermente ist eine ungehinderte Placentapassage unmöglich.

Gruppe K:

Bei 10 Serumfermentaktivitätsbestimmungen von Müttern zur Zeit der Geburt erhielten wir - entsprechend den bereits aufgeführten Ergebnissen anderer Autoren (6, 38, 42, 53, 59, 93, 95, 116, 186) - normale Transaminasenwerte und gering erhöhte LDH-Aktivitäten. Darüber hinaus stellten wir signifikante Unterschiede bei den MDH-Aktivitäten fest; die Werte dieser Gruppe lagen höher als die der Gruppe A. Für die vermehrten Aktivitäten der Dehydrogenasen kommen folgende Gründe in Betracht:

KUBLI (93) ist der Ansicht, daß als Ursache der SLDH-Erhöhung sub partu eine Fermentausschwemmung aus der Uterus-Muskulatur in Frage kommt, bedingt durch die sehr hohe Arbeitsleistung des Uterus-Muskels. Dies erscheint umso wahrscheinlicher, als SCHMIDT (171) nach einstündiger Schwerstarbeit einen Anstieg der Serumaktivität von einer ganzen Reihe von Fermenten - darunter auch von der LDH - beobachten konnte.

RIMBACH und BONOW (158) halten eine Abgabe der Fermente durch die geschädigte Placenta für möglich. Sie nehmen an, daß kleinste, unter der Geburt entstandene Placentarläsionen dafür verantwortlich sind. LITTLE (116) und PERSSON (142) vertreten ähnliche Theorien.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

In 221 Blutseren wurden die Fermentaktivitäten der GOT, GPT, LDH und MDH untersucht.

Entsprechend der klinischen Diagnose wurden 10 Untersuchungsgruppen gebildet. Es ergeben sich folgende signifikante Abweichungen (Tab. 12) von der Norm:

GOT: Fermentaktivitätserhöhung bei Gestosen (Gruppe F)
und im Nabelschnurserum (Gruppe I)

GPT: Erhöhung der Aktivität bei Gestosen,
Verminderung im Nabelschnurserum

LDH: Erhöhungen der Fermentaktivität bei Gestosen
und im Nabelschnurserum,
Verminderung bei extrauterinen Graviditäten
(Gruppe H)

MDH: Erhöhung der Serumfermentaktivität in der Nabelschnur
und bei der Mutter zur Zeit der Geburt.
Verminderung der Serumfermentaktivität bei:

Abortus imminens
Abortus incipiens
Abortus incompletus
gynäkologische Infektionen
extrauterine Gravidität.

VII. L I T E R A T U R

1. AGRESS, C. M., H. F. GLASSNER, H. I. JAKOBS; Serum transaminase levels in experimental pulmonary infarktion.
Circulat. Res. 4 (1956) 220
2. AGRESS, C. M., H. I. JAKOBS, H. F. GLASSNER, M. A. LEDERER;
Serum transaminase levels in experimental myocardial infarktion. Cir-
culat. Res. 4 (1956) 220
3. AMELUNG, D.; Fermentdiagnostik interner Erkrankungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, 191 Seiten
4. AMELUNG, D., H. D. HORN; Fermentaktivitäts-Bestimmungen
im Serum beim Herzinfarkt.
Dtsch. Med. Wschr. 81 (1956) 1701
5. AMELUNG, D., H. D. HORN, E. SCHRÖDER; Klinische und experimen-
telle Untersuchungen zur Frage der Fermentelimination aus dem Serum.
Klin. Wschr. 36 (1958) 963
6. ASHITAKA, Y., K. NAKAMUVA, M. SUGANO, S. KATSURA,
T. TAKEMURA, Y. TERAYAMA; Activity of serum transaminase
in uterine cancer and pregnancy.
J. Jap. obstetr. Soc. (Engl. Ed.) 4 (1957) 255
zit. n. Ber. ges. Gyn. 66 213
7. ASVALL, J. E.; Transaminase activity after experimental hypoxia in
rabbits.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 (1960) 239
8. AWAPARA, J., B. SEALE; Distribution of transaminase in rat organs.
J. biol. Chem. 194 (1962) 497
9. BABCOCK, M. J.; Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity
of vitamin B₆-deficient rats.
J. Nutr. 70 (1959) 205
10. BABCOCK, M. J., M. BRUSH, E. SOSTMAN; Evaluation of vitamin
B₆ nutrition.
J. Nutr. 70 (1960) 369
11. BAIER, H., E. MÜLLER; Zur Frage der Serumaktivitätsänderungen bei
vegetativer Gesamtschaltung.
Klin. Wschr. 37 (1959) 598

12. BANKS, B. E. C., K. G. OLDHAM, E. M. THAIN, C. A. VERNON;
GLutamic-aspartic transaminase of pig heart muscle,
Nature 183 (1959) 1187
13. BÄR, E. SCHMIDT, F. W. SCHMIDT; Enzymmuster und Isoenzyme
menschlicher Tumoren.
Klin. Wschr. 41 (1963) 977
14. BARNETT, W. O., M. D. TURNER, J. W. WALKER
Surg. Gynec. Obstet. 106 (1958) 511
15. BAYLISS, L. E., P. M. T. KERRIGE, D. S. RUSSEL; The excretion
of protein by the mammalian kidney.
J. Physiol. 77 (1933) 386
16. BENSITZ, W. ; Bedeutung der Fermentaktivitäten im Serum
bei Herzinfarkt.
Ärzt. Praxis 9 (1957) 27
17. BERGMEYER, H. U. ; Methoden der enzymatischen Analyse
Weinheim/Bergstraße, 1962
18. BJÖRNEJÖ, K. B., J. WERNER, L. ODIN; The influence of surgery
on serum and urine hexosamine, serum mucoprotein, glutamic-
oxalacetic transaminase (GOT) and C-reactive protein.
Scand. J. clin. lab. Invest. 11 (1959) 238
19. BLAIR, E., R. HOOK, H. TOLLEY, G. E. BUNCE; Serum glutamic-
oxalacetic transaminase content in hypothermia.
Science 133 (1961) 105
20. BOBEK, K., V. KARLICEK, V. LAHN; Serumtransaminasen in der
Diagnose und Prognose des Myokardinfarktes;
Z. ges. inn. Med. 14 (1959) 327
20. BOEHRINGER-Biochemica; Allgemeines zur Ausführung enzymatischer
a Testmethoden.
SGOT-Test, Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Trans-
aminase im Serum (UV-Test mit DPNH)
SGPT-Test, Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Pyruvat-
Transaminase im Serum (UV-Test mit DPNH).
LDH- Test, Bestimmung der Aktivität der Lactat-Dehydrogenase im
Serum (UV-Test mit DPNH).
MDH - Test, Bestimmung der Aktivität der Malat-Dehydrogenase im
Serum (UV-Test mit DPNH).
Biochemica "BOEHRINGER", C. F. Boehringer & Soehne GmbH.,
Mannheim 1962

21. BORGLIN, N. E. ; Serum glutamic-oxalacetic transaminase and serum glutamic-pyruvic transaminase in toxemia of pregnancy.
J. clin. Endocr. 19 (1959) 425
22. BRECHNER, V. L. , R. S. WATANABE, W. H. L. DORNETTE; Values of serum glutamic-oxalacetic transaminase following anesthesia with Fluoromar.
Anesth. Analg. 37 (1958) 257
23. BRIN, M., M. TAL, A. S. OSTASHEVER, H. KALINSKY; The relative effects of pyridoxine deficiency on two plasma transaminase in the growing and in the adult rat.
J. Nutr. 71 (1960) 416
24. BRÜDIGAM, B. , K. W. SCHNEIDER; Klinische Untersuchungen zur Pathogenese der Fermentaktivitätserhöhungen der GOT und Aldolase im Serum.
Deutsch. Arch. f. klin. Med. 206 (1960) 438
25. BRÜDIGAM, B. , K. W. SCHNEIDER, F. PARR; Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase, Aldolase-Aktivität und Kreislauf.
Arch. Kreislaufforschung 28 (1958) 136
26. BRUKSZO, T. , A. ROGOYSKI; Activity of the glutamic-oxalacetic transaminase and glutamic-pyruvic transaminase in healthy newborns.
Ginek. Pol. 33/2 (1962) 169
27. BRUNS, F. H. , E. BROSSWITZ, H. DENNEMANN, H. D. HORN, E. NOLTMANN; Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle.
Klin. Wschr. 39 (1961) 342
27. BÜCHER, T. ;
a Z. Naturforsch. 8b (1953) 555
zit. n. BERGMAYER (17) S. 33
28. BÜCHNER, F. ; Die Morphologie der Virushepatitis, insbesondere der posthepatischen Narbenprozesse der Leber.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 63 (1957) 155
29. BÜCHNER, F. , E. LETTERER, F. ROULET; Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. I, 1. Teil
Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955
30. CACHERA, R. , F. DARVIS;
Rev. franc. Etud. clin. biol. 1 (1956) 296

31. CARESANO, G. ; Le transaminasi seriche nelle operate ginecologiche. I. Dopo interventi per via laparotomica. (Die serologischen Transaminasenwerte bei Frauen nach gynäkologischen Operationen. I. Nach Eingriffen auf abdominalem Wege.)
Minerva ginec., Torino, 11 (1959) 428
32. CAROL, W., A. BONOW; Serumferment-Aktivitätsuntersuchungen bei Fehlgeburten.
Zbl. Gynäk. 84 (1962) 1409
33. CAROL, W., A. BONOW; Serumfermentuntersuchungen vor und nach gynäkologischen Operationen.
Zbl. Chir. 87 (1962) 1632
34. CĚKAŇSKI, A., F. KOKOT; The study of the glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, lactic dehydrogenase and cholesterinase levels in the mothers blood during normal pregnancy and in pregnancy complicates with the preeklampsie.
Gynec. pol. 32 (1961) 565 - Ber. Gyn. 78 280
35. CHINSKY, M., S. SHERRY; Serum transaminase as a diagnostic aid.
Arch. Int. Med. 99 (1957) 556
36. CHINSKY, M., G. L. SHMAGRANOFF, S. SHERRY; Serum transaminase activity, observation in large group of patients.
J. Lab. clin. Med. 47 (1956) 108
36. COPPER, J., P. A. SRERE, M. TABACHNIK, E. RACKER;
^a Arch. Biochem. Biophysics 74 (1958) 306
zit. n. BERGMEYER (17) S. 33
37. COSSEL, L. ; Elektronenmikroskopische Untersuchungen an den Lebersinusoiden bei Virushepatitis.
Klin. Wschr. 37 (1959) 1263
38. CRISP, W. E., R. L. MIESFELD, W. J. FRAJOLA; Serum glutamic-oxalacetic transaminase levels in the toxemias of pregnancy.
Obstet. and Gynec. 13 (1959) 487
39. DASTUGUE, G., J. BAUDON; Activités transaminaseiques dans le placenta, le sang maternel et celui nouveau-né.
Ann. Biol. -clin. 17 (1959) 435

40. DELBRÜCK, A., Enzymverteilung gefäßloser Gewebe.
Klin. Wschr. 41 (1963) 488
41. De RITIS, F., M. COLTORTI, G. GIUSTI
Science 124 (1956) 32
41. DOCUMENTA GEIGY; Wissenschaftliche Tabellen
^a J.R. Geigy AG., Basel (1955) 27 - 44
42. DUBACH, U.C., H.O. STAMM; Transaminasebestimmungen in der Geburtshilfe.
Arch. Gyn. 190 (1958) 394
43. DUMM, M., J. MARTINS, K.R. REISSMANN; The disappearance rate of glutamic oxalacetic transaminase from the circulation and its distribution in the body's fluid compartments and secretions,
J. Lab. clin. Med. 51 (1958) 259
44. DUSPIVA, F., H. NOLTENIUS;
Beitr. path. Anat. 118 (1957) 38
45. FAHLGREN, H., R. HED, R. ORDELL; Stidies on serum transaminase activity in barbiturate intoxication,
Acta Med. Scand. CLX (1958) 215
46. FAHMY, A.R., M. TALAAT, M.A. ZACHARY; Serum glutamic oxalacetic transaminase after hepatis artery ligation.
Experientia, Basel, 16 (1960) 375
47. FEVABOLI, M.; La latticodeidrogenasi in ginecologia.
Quad. clin. ostet. ginec. 15 (1960) 349 - Ber. Gyn. 72, 270
48. FIOCHI, E., C. QUETTI; Sue contenuto in transaminasi glutammico-ossalacetico e glutammico-piruvico del liquido amniotico normale e patologico (polidramnios).
Ann. Ostet. Ginec. 82 (1960) 279 - Ber. Gyn. 73, 85
49. FISK, A., R.R. THOMAS, J. MANVUKAS; Serum transaminase values after cholecystectomy, hysterectomy and operations on the fractured hip.
Amer. J. Med. Sci. 236 (1958) 133
50. FORSTER, G., C. WEISSMANN; Die GOT-Aktivität im Serum bei Herzinfarkt.
Cardiologia, Basel, 30 (1957) 96

51. FRIEDMAN, M. M. , B. LAPAN; Variations of enzyme activities during normal pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 82/1 (1961) 132
52. FRIEND, C. , F. WROBLEWSKI, J. S. LaDUE; Glutamic-oxalacetic transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis.
J. exp. Med. 102 (1955) 699
53. FYLLING, P. ; Serum lactic dehydrogenase activity in umbilical cord, at the end of labour in normal women and in uncomplicated puerperium.
scand. J. Clin. Lab. Invest. 13/2 (1961) 264
54. GERLACH, U. ; Enzymaktivität des Serums im akuten Syndrom.
Med. Welt 16 (1961) 880
56. GJONNAESS, H. ; Serum-glutamic-oxalacetic transaminase in women with and without toxæmia of pregnancy.
Nord. Med. 69/15 (1963) 445
57. GLASSNER, H. F. , H. J. JAKOBS, C. M. AGRESS; Serum transaminase levels in experimental pulmonary infarktion and pericarditis.
Circulation 11 (1955) 712
58. GLENDENING, M. B. , A. M. COHNEN, E. W. PAGE; Influence of pyridoxine on transaminase activity of human placenta and maternal and fetal blood.
Proc. Soc. exp. Biol. , N. Y. , 90 (1955) 26
59. GÖGGELE, K. H. ; Enzymaktivitäten im Serum: Ihre Bedeutung und diagnostische Hilfe für den Arzt.
Therap. Monat, Mannheim, 10 (1960) 254
60. GREIN, L. , G. PFLEIDERER, Über die GPT aus Schweineherzen.
Biochem. Z. 330 (1958) 433
62. HAGERMANN, D. D. , F. M. WELLINGTON; Serum lactic dehydrogenase activity during pregnancy and in the newborn.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 77 (1959) 348
63. HAUSS, W. H. ; Agina pectoris
Thieme-Verlag 1954
64. HAUSS, W. H. U. GERLACH, E. SCHÜRMEYER; Über die Pathogenese und die klinische Bedeutung der Hyperfermentämie.
Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1310

65. HAUSS, W. H. ; H. J. LEPPELMANN; Über Änderungen von Fermentaktivitäten in der Leber als Ausdruck einer unspezifischen Reaktion des Organismus. I. Mitteilung.
Klin. Wschr. 35 (1957) 71
66. HAUSS, W. H. , H. L. LEPPELMANN; H. PLÄNITZ; Über Schwankungen von Fermentaktivitäten in der Leber bei experimentellen Eingriffen und bei Infektionskrankheiten.
Klin. Wschr. 35 (1957) 957
67. HAUSS, W. H. , S. RITTER; Über Fermentbestimmungen im Serum von Krebskranken vor und während der Behandlung mit Röntgenstrahlen und Cytostatica.
Mitteilungsdienst d. Gesell. z. Bek. d. Krebskrankh. 3 (1959) 1
68. HEIMBACK, D. P. , A. P. PREZYNA; Lactic dehydrogenase in pregnancy and the puerperium.
Am. J. Obst. a. Gyn. 79 (1960) 108
69. HENNEMANN, H. H. , D. KLAUS; Über Fermentaktivitätsbestimmungen im Serum beim kongenitalen und erworbenen hämolytischen Ikterus.
Klin. Wschr. 36 (1958) 516
70. HESS, B. ; Enzyme im Blutplasma.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1962 IX
71. HESS, B. Serumfermente als Indikatoren zellulärer Funktionen.
In: Struktur und Stoffwechsel des Herzmuskels. (HAUSS, LOSSE)
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1959) 128
72. HESS, B. ; Untersuchungen über die Heterogenität der Serumfermente und ihre Verwendung als organspezifische Indikatoren zellulärer Funktionen. - Sympos. ü. Herzprobleme,
Münster 1958
Klin. Wschr. 36 (1958) 985
73. HESS, B. ; E. GEHM; Über die Milchsäuredehydrogenase im menschlichen Serum.
Klin. Wschr. 33 (1955) 91
74. HESS, B. , R. RAFTOPOULO; Über die Äpfelsäuredehydrogenase im menschlichen Serum, im Liquor cerebrospinalis und anderen Körperflüssigkeiten.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204 (1957) 97

75. HESS, B., S. J. WALTER; Über das Protein der Lactatdehydrogenase im menschlichen Serum und Geweben.
Klin. Wschr. 38 (1960) 1080
76. HEYCK, H.; G. LAUDAHN; Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien.
III. Mitteilung: Enzymaktivitätsänderungen im Serum bei Dystrophia musculorum progressiva.
Klin. Wschr. 41 (1963) 905
77. HEYCK, H., G. LAUDAHN, C. J. LÜDERS; Fermentaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopathien.
Klin. Wschr. 41 (1963) 500
78. HIGHMAN, B., P. D. ALTLAND; Serum enzyme rise after hypoxia and effect of autonomic blockade.
Amer. J. Physiol. 199 (1960) 981
80. HOLLE, G.; Über elektronenmikroskopische Befunde an der Leber bei Virushepatitis und zur Frage des hepatozellulären Ikterus.
Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 2089
81. HORN, H. D., D. AMELUNG; Die Bedeutung von Transaminasen- und Milchsäuredehydrogenasenbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen.
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957) 619
82. HOSEMANN, H.; Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1949
83. HÖTZL, H. A.; Über das Verhalten verschiedener Fermente und Substrate im Blute Leberkranker vor, während und nach periduraler Anaesthesie.
Ärztl. Wschr. 13 (1958) 726
84. HSIEH, K. M., H. T. BLUMENTHAL; Serum lactic dehydrogenase levels in various disease states.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 91 (1956) 626
85. INGLE, D. J., B. L. BAKER; Physiological and therapeutic effect of Corticotropin (ACTH) and Cortisone.
Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1953

86. KARMEN, A. ; A note on the Spectrophotometric assay of glutamic-oxalacetic transaminase in human blood serum.
J. clin. Invest. 34 (1955) 131
87. KARMEN, A. , F. WRÓBLEWSKI, J. S. LaDUE; Transaminase activity in human blood.
J. clin. Invest. 34 (1955) 126
88. KING, J. , M. B. MORRIS; Serum enzyme activity in the normal newborn infant.
Arch. Dis. Childh. 36 (1961) 604
89. KLAUS; D. ; Renale Fermentausschüttung bei Proteinurie.
Klin. Wschr. 36 (1958) 207
90. KLIMEK, R. , E. WISZNIEWSKA, J. ZAMELLO; Transaminas level in the blood in the obstetric cases.
Ginek. pol. 30 (1959) 345
90. KOLLER. S. ; Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen
^a Darmstadt, 1953
91. KOTÁSEK, A. , J. FABIANOVÁ ; Activity of serum transaminases in healthy pregnant and in women with late toxemia.
Čsl. Gynek. 27/41 (1962) 66 - Ber. Gyn. 30 80
92. KUBLI, F. ; Fermentuntersuchungen im Fruchtwasser; LDH und GOT.
Zbl. Gynäk. 83 (1961) 1151
93. KUBLI, F. ; Die Serum-Milchsäuredehydrogenase in der Spätschwangerschaft und unter der Geburt.
Arch. f. Gynäk. 194 (1961) 406
94. KUBLI, F. ; Serumfermentuntersuchungen bei Toxikose.
GOT und LDH.
Arch. f. Gynäk. 194 (1961) 413
95. KUBLI, F. ; Transaminase, Milchsäuredehydrogenase und alkalische Phosphatase in der Spätschwangerschaft, unter der Geburt und bei Toxikose.
Gynaecologia, Basel, 151 (1961) 72
96. KUBOWITZ, F. , P. OTT; Isolierung und Kristallisation von Gärungsfermenten aus Tumoren.
Biochem. Z. 314 (1943) 94

97. KUTSCHERA, W. ; Klinischer Beitrag zur Entstehung der Hyperfermentämie. Transferasen bei Herzinfarkt und Hepatitis.
Wien, klin. Wschr. 72 (1960) 645
98. LaDUE, J. S. ; Serum glutamic oxalacetic transaminase, lactic dehydrogenase and glutamic pyruvic transaminase activity in evaluation of heart muscle damage.
Amer. J. Cardiol. 1 (1958) 308
99. LaDUE, J. S. J. NYDICK, F. WROBLEWSKI; Variations in serum glutamic oxalacetic transaminase activity following experimental and clinical coronary insufficiency.
Circulation 12 (1955) 736
100. LaDUE, J. S. , F. WROBLEWSKI; The significance of the SGOT activity following acute myocardial infarction.
Circulation 11 (1955) 871
101. LaDUE, J. S. , F. WROBLEWSKI, A. KARMEN; Serum GOT activity in human acute transmural myocardial infarction.
Science 120 (1954) 497
103. LANG, K. , G. SIEBERT; In Flaschenträger-Lehnartz, Physiol. Chem. Bd. II, Springer 1954
104. LANG, K. , MASSARAT; Vortrag: 68. Tagung d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med.
Med. Welt 1962, 1210
105. LAPAN, B. M. M. FRIEDMANN;
J. Labarat. Clin. Med., S. Louis, 54 (1959) 417
106. LAUDAHN, G. ; Fermentaktivitäten und Konzentrationen von Stoffwechselbeziehungen im Blut bei Leber - und Herzkrankheiten.
Klin. Wschr. 37 (1959) 850
107. LAUDAHN, G. ; Tierexperimentelle und biochemische Untersuchungen zur Ursache der gesteigerten Fermentaktivität im Blut bei Leberkrankheiten.
Zschr. f. d. ges. exp. Med. 132 (1959) 346
111. LEHNARTZ, E. ; Einführung in die chemische Physiologie.
Springer-Verlag, 1959
112. LEIPOLD, H. , H. WÜST, H. SCHÖN; Bedeutung und Grenzen der quantitativen Fermentdiagnostik im Serum.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 1341

113. LINDBERG, O., L. ERUSTER; Chemistry and physiologie mitochondria and microsomes. *Protoplasmopatologia*, Hdb. d. Protoplasmaforschung. Springer 1954
114. LINDNER, H.;
Klin. Wschr. 36 (1958) 887
115. LINTON, E. B., E. C. MILLER, jr.; Serum lactic dehydrogenase in pregnancy.
Am. J. Obstetr. Gynec. 78 (1959) 11
116. LITTLE, W. S.; Serum lactic dehydrogenase in pregnancy.
Obstetr. a. Gynec. 13 (1959) 152
117. LOLL, H., A. HILSCHER; Änderung der Substratkonzentration und der Enzymaktivität im Serum durch körperliche Belastung.
Ärztl. Forsch. 12 (1958) II/85
119. LORENTZ, K.; Untersuchung von Enzymaktivitäten in der Blasengalle.
Klin. Wschr. 41 (1963) 18
120. LORENZONI, S.; Compartimento di alcuni enzimi serici durante il trattamento con Au ¹⁹⁸ nelle neoplasie genitalie.
(Verhalten einzelner Serumenzyme während der Behandlung mit Au ¹⁹⁸ bei Neoplasien des Genitales).
Tumori 46 (1960) 499
121. MARSH, M. E., L. D. GREENBERG, J. F. RINEHART; The relationship between pyridoxine ingestion and transaminase activity.
J. Nutr. 56 (1955) 115
122. MARSILII, G., A. PROVENZAL; Attività transaminasica placentare.
Riv. Ostet. Ginec. 9 (1954) 812 - Ber. Gyn. 56, 81
123. MASON, E. E., R. A. LEE, J. SMITH, C. DIERKS; A biochemical dissection of ischemic liver necrosis.
Surgery 45 (1959) 765
124. MEISTER, A., P. F. DOWNEY; Evidence for Participation of vitamin B₆ in glutamic- α -keto acid transamination-deamidation reaction.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 91 (1956) 49
124. MEISTER, A., H. A. SOBER, E. A. PETERSON; Studies on the
^a coenzyme activation of glutamic-aspartic apotransaminase.
J. biol. Chem. 206 (1954) 89

125. MENTASTI, P. ; La transaminasi glutammico-ossalacetica dopo interventi ginecologici.
Minerva ginecologica 11 (1959) 705
125. MENTASTI, P. ;
^a Minerva ginec. 10 (1958) 479
126. MERRIL, J. M. , J. LEMLEY-STONE, J. T. GRACE, G. R. MENEELY;
Decreased activity of glutamic oxalacetic transaminase in infarcted myocardial tissues of the dog.
Clin. Res. Proc. 3 (1955) 113
127. MOLANDER, W. , F. WROBLEWSKI, J. S. LaDUE; A study of serum transaminase in rats with liver dysfunction.
Clin. Res. Proc. 3 (1955) 48
128. MOLANDER, D. W. , F. WROBLEWSKI, J. S. LaDUE; Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of hepatocellular integrity.
J. Lab. clin. Med. 46 (1955) 831
129. MÖRSDORF, K. ; Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase bei lokaler Gewebsschädigung.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 238 (1960) 125
130. MORRIS, M. B. , J. KING; Serum enzyme activity in prematurity and in haemolytic disease of the newborn.
Arch. Dis. Childh. 36 (1961) 610
131. NEUHAUS, G. ; Klinische Untersuchungen nach Herzoperationen unter besonderer Berücksichtigung des Postcommissurotomie-syndroms.
Habil. -Schrift Berlin 1958
132. NEUHAUS, G. , I. BENNHOLD, M. KESSEL, H. WELLER; Beitrag zur Frage der Elimination von Plasmaenzymen anhand von Untersuchungen bei einem Patienten mit schwerer Tetrachlor-kohlenstoffvergiftung.
Klin. Wschr. 41 (1963) 619
133. NEUMANN, H. G. ; H. KYANK; SGOT-Bestimmungen in der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Zbl. Gyn. 47 (1961) 1909
134. NICKEL, W. K. . F. F. ALLBRITTEN; Serum transaminase content related to tissue injury.
Surgery 42 (1957) 240

135. NISIMOTO, S. ; Stuy on transaminase.
Kyūshū J. med. Sci. 8 (1957) 139
136. NYDICK, J. , F. WROBLEWSKI, J. S. LaDUE; Evidence of
increased SGOT activity following graded myocardial infarkts
in dogs.
Circulation 12 (1955) 161
137. O'BRIEN, E. N. , A. J. GOBLE, I. R. MacKAY;
Lancet 1958/I, 1245
139. OJANEN, R. , O. SEPPÄLÄ; SGOT on toxaemia of pregnancy.
Ann. Chir. Gyn. Fenn. 49/1 (1960) 15
140. PASSOW, H. ; Passive Permeabilität von Zellmembranen.
Frage der Penetration durch Poren.
Klin. Wschr. 41/3 (1963)
141. PERSON, D. A. , R. D. JUDGE; Effect of operation on serum
transaminase levels.
A. M. A. Arch. of Surg. 77 (1958) 892
142. PERSSON, B. H. ; The transaminase content (GOT, GPT) in the
uterus, placenta, maternal and fetal blood during normal
pregnancy and labour.
Acta Soc. Med. upsalien 65 (1960) 96
143. PFLEIDERER, G. ; Vergleich von Milchsäuredehydrogenasen
verschiedenen Ursprungs.
Angewandte Chemie 70 (1958) 81
144. PFLEIDERER, G. , E. D. WACHSMUTH; Die Heterogenität der
Lactatdehydrogenase in Entwicklungsgeschichte und Pathologie des
Menschen.
Klin. Wschr. 39/7 (1961) 352
145. PFLEIDERER, G. , E. D. WACHSMUTH; Alters- und funktionsab-
hängige Differenzierung der LDH menschlicher Organe.
Biochem. Z. 334 (1961) 185
146. PIETSCHMANN, H. , H. PUXHANDL, F. REINHARDT; Veränderungen
der SGOT nach Hypoxietesten.
Wien. Z. inn. Med. 43 (1962) 118
147. PLAUCHE, W. ; Serum lactic dehydrogenase levels in normal and
pathologic pregnancies.
Obst. Gyn. 20 (1962) 1/62

149. RANKE, E. ; S. TAUBER, B. RANKE, R. GOODHART, B. F. CHOW;
Pyridoxine deficiency in the aged.
Fed. Proc. 17 (1958) 490
151. REHN, J., H. E. KÖHNLEIN; Kritische Betrachtungen über den
Wert der SLDH- und SALD-Bestimmungen zur Karzinom-
Diagnostik.
Die Med. Welt, Heft 16 (1960)
152. REHN, J., H. E. KÖHNLEIN, S. GRAUER, A. ZELLER; Über den
Einfluß chirurgischer Eingriffe auf die Fermentaktivität
im Serum.
Die Med. Welt 1960, 347
153. REHN, J., H. E. KÖHNLEIN, U. BRINTZINGER; Der Einfluß von
Herzoperationen auf bestimmte Serumfermentreaktionen.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 985
154. REICHARD, M., N. WIGRIST, S. YLLNER; Chloroform anaesthesia
in obstetric and its effect on the serum activity of ornithine
carbamyl transferase, GOT and GPT.
Acta obst. gyn. scand. 39 (1960) 661
155. RICHTER, K., K. NONITZER; Veränderungen der Aldolase-
Aktivität im Blutserum bei Muskelarbeit.
Klin. Wschr. 38 (1960) 998
156. RICHTERICH, R., E. GANTIER, W. EGLI, K. ZUPPINGER, E. ROSSI;
Progressive Muskeldystrophie. I. Mitteil. Die Heterogenität der
LDH.
Klin. Wschr. 39 (1961) 346
157. RIMBACH, E. ; Enzymologie der Geburtshilfe
Jena; Gustav Fischer 1960
158. RIMBACH, E., A. BONOW; Änderungen der Transaminaseaktivität
während der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) 1822
160. RIMBACH, E., A. BONOW; Fermentaktivitätsuntersuchungen
in der Geburtshilfe.
Z. Geburtsh. Gynäk. 154 (1959) 44
161. RIMBACH, E., A. BONOW; Ergebnisse neuer Fermentunter-
suchungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie.
Arch. Gynäk. 193 (1959) 108

162. ROMALIS, G. , A.D. GLAMAN; Serum enzymes in pregnancy.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 84 (1962) 1104
- 162.^a RONA, P. ; Feststellung der ester (bzw. fett) spaltenden Wirkung
des Blutes und anderer Körperflüssigkeiten
mittels der "Tropfmethode".
Handb. bioch. Arbeitsmethoden, Bd. 8. , 1915, 301
163. RUDOLPH, L. A. , R. DUTTON, J. A. SCHAEFER; GOT levels in
experimental tissue damage.
J. clin Invest. 34 (1955) 960
166. SANTONI, G. ; Sul diverso domportamento dell' attività
glutamico-ossalacetico transaminasica sierica nel sangue
materno funiculo-placentare e del neonato. (Über das unter-
schiedliche Verhalten der Serumaktivität der GOT im Blute
der Mutter, der Nabelschnur und des Neugeborenen.)
Ann. Ostetr. 78 (1956) 718
167. SANTONI, G. ; Studio sull' attività latticodeidrogenasica
del sierovo funiculore e del liquido amniotico in
relazione ad alani peculiari aspetti del metabolismo
fetale.
Ann. Ostetr. Ginec. 70 (1958) .- Ber. Gyn. 67, 73
168. SCHLIEF, H. , P. KAMM; Der klinische Wert der Serumferment-
untersuchungen.
Med. Welt 14 (1959) 669
169. SCHLIEF, H. , P. KAMM; Die Aktivität der SGOT und SLDH
nach Herzoperationen.
Klin. Wschr. 35 (1957) 1083
170. SCHLIEF, H. , P. KAMM; Die Spezifität der Serumferment-
veränderungen nach Herzinfarkt und Herzoperationen.
Z. f. Kreislaufforsch. 17/18 (1958) 821
171. SCHMIDT, E. u. F. W. ; Fortschritte der Gastroenterologie.
München u. Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1960
172. SCHMIDT, E. u. F. W. ; Enzym-Muster menschlicher Gewebe.
Klin. Wschr. 38 (1960) 957
173. SCHMIDT, E. u. F. W. , E. WILDHIRT;
Fermentaktivitätsbestimmungen in der menschlichen Leber.
VI. Mitteilung
Klin. Wschr. 37 (1959) 1221

174. III. Mitteilung
Klin. Wschr. 36 (1958) 280
175. II. Mitteilung
Klin. Wschr. 36 (1958) 227
176. SCHMIDT, E. u. F. W. ; Physiologische Grundlagen der Leber-Enzym-Diagnostik.
Biblioth. Gastroenterol. 4 (1961) 15
177. SCHMIDT, E. u. F. W. ; Zur Pathophysiologie von enzymatischen Veränderungen bei Lebererkrankungen. In: Fortschritte der Gastroenterologie.
Urban & Schwarzenberg, München 1960
179. SCHNEIDER, K. W. ; Untersuchungen über die Haemodynamik beim apoplektischen Insult.
Z. klin. Med. 154 (1957) 525
180. SEITZ, W., A. ENGELHARDT-GÖLKE, I. SCHAFFERY; Über eine fermentative Bestimmungsmethode der α -Ketoglutar Säure und ihre Anwendung zur Erforschung von Stoffwechselproblemen.
Klin. Wschr. 33 (1955) 228
181. SIBLEY, J. A., G. M. HIGGINS, G. A. FLEISCHER;
A. M. A. Arch. Path. 59 (1955) 712
182. SMITH, J. J., E. D. SCHWARTZ, M. K. SCHWARTZ, LDH during pregnancy and puerperium.
Obstetr. a. Gynec. 13 (1959) 163
183. SUGDER, D. P., C. N. BARNARD, R. VARCO, C. W. LILLEHEI;
Serum transaminase patterns following intracardiac surgery.
Surgery 44 (1958) 1083
184. STARK, G., B. CLAUDE; Der Einfluß der Narkose auf die Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum.
Der Anaesthesist, 13, 2 (1964) 38
185. STARK, G., B. CLAUDE; Der Einfluß gynäkologischer Operationen auf die Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum.
Klin. Wschr. 41 (1963) 1062

186. STARK, G., M. FUHRMANN; Transaminasen und Dehydrogenasen in der normalen Schwangerschaft und im Wochenbett.
Zbl. Gynäk. im Druck
187. STARK, G., K. IWANOW; Das Verhalten der Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) im Serum nach Cytostaticabehandlung bei Carcinompatientinnen.
Klin. Wschr. 42 (1964) 375
188. STARK, G., E. OWEISS; Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH) in normalen und pathologischen Placenten.
Archiv. f. Gynäk. 199 (1963) 124
189. STARKWEATHER, W., H. SCHOCK; Some observations on the lactic dehydrogenase of human neoplastic tissue.
Biochem. biophys. Acta 62 (1962) 440
190. STONE, M. L., M. LENDING, L. B. SLOBODY, J. MESTERN; Glutamic oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in pregnancy.
Am. J. Obstetr. Gyn. 80 (1960) 104
191. STRINGA, L.; Sull' attività delle transaminase glutammico ossalacetico e piruvico nelle tossicosi gravidiche. (die Transaminaseaktivität bei Schwangerschaftstoxikose)
Atti Soc. reg. Ostet. Ginec. 8 (1959) 34
192. SUMMER; zit. n. Abderhalden; Klin. Enzymologie.
Stuttgart 1958
193. SZINNYAI, M., J. DÖMÖTÖRI, M. PAÁL; Transaminaeuntersuchungen bei früher und später Schwangerschaftstoxikose.
Zbl. Gynäk. 84 (1962) 1675
194. THEISEN, R., C. R. JACKSON, J. MORRISEY, B. PECKHAM; Serum enzymes in normal and toxemia pregnancy.
Obstet. and Gynec. 17/2 (1961) 183
195. THUM, H. J., Untersuchungen über Fermentaktivitäten in der Chirurgie der Gallenwege.
Arch. klin. Chir. 297 (1961) 91
196. TULPUL, P. G., S. G. KSHIRGAR; Effect of dietary protein, calories and pyridoxine on GOT-activity in blood.
Indian. J. med. Res. 46 (1958) 452

197. VESELL, E. S. , M. P. FELDMANN, E. D. FRANK;
Plasma lactic dehydrogenase activity in experimental
hemorrhagic shock.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 101 (1959) 644
198. VESELL, E. S. , M. P. FELDMANN, E. D. FRANK;
Plasma lactic dehydrogenase activity in experimental
endotoxic shock.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 104 (1960) 403
199. VETTER, K. ; Serumfermente und ihr Verhalten unter physiologischen
Bedingungen.
Z. ges. inn. Med. 15 (1960) 795
200. VETTER, K. , H. GRIESCHE; Beitrag zum Verhalten einiger
Serumfermente nach operativen Eingriffen.
Z. ges. inn. Med. 14 (1959) 485
201. VILLEE, C. A. ; Die Beeinflussung von Enzymen in Uterus
und Placenta.
Klin. Wschr. 39 (1961) 173
202. WARBURG, O. ; Ideen zur Fermentchemie der Tumoren.
Abhdlg. Dtsch. Akad. d. Wissenschaften 1947
203. WARBURG, O. ; Wasserstoffübertragende Fermente
Verlag Dr. W. Saenger, Berlin, 1948
204. WARBURG, O. , W. CHRISTIAN; Optischer Nachweis der
Hydrierung und Dehydrierung des Pyridins im Gärungs-Co-
Ferment.
Biochem. Z. 286 (1936) 81
205. WARBURG, O. , W. CHRISTIAN, A. GRIESE; Wasserstoffübertragendes
Co-Ferment, seine Zusammensetzung und Wirkungsweise.
Biochem. Z. 282 (1935) 157
206. WARBURG, O. , W. CHRISTIAN; Gärungsfermente im Blutserum
von Tumorratten.
Biochem. Z. 314 (1943) 399
207. WATANABE, R. , A. A. KATTUS, C. SEMSON; The serum trans-
aminase test in various diseases (its diagnostic values in liver
disease).
J. of Chronic Diseases 6 (1957) 561

209. WEISBERG, R. , J. SAMPSON; Determination of serum enzymes in surgical patients.
Am. Heart J. 57 (1959) 240
211. WEILER, H. ; Die klinisch wichtigsten Fermente des menschlichen Blutserums.
Rö. -Lab. Prax. 8 (1960) 139
212. WHITE, L. P. ; Glycolytic enzymes in patients with cancer and other diseases.
J. nat. Cancer inst. 21 (1958) 671
213. WHITE, L. P. ; Serum lactic dehydrogenase in myocardial infarction.
New. Engl. J. Med. 255 (1956) 984
214. WIELAND, T. , G. PFLEIDERER; Nachweis der Heterogenität von Milchsäure verschiedenen Ursprungs durch Träger-Elektrophorese.
Biochem. Z. 329 (1957) 112
215. WIELAND, T. , G. PFLEIDERER, F. ORTANDEL; Vergleiche der Milchsäuredehydrogenasen aus verschiedenen Rattenorganen
Biochem. Z. 331 (1959) 103
216. WOHLGEMUTH, J. ; Über eine neue Methode der quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments.
Biochem. Z. 9 (1908) 1
217. WROBLEWSKI, F. ; The significance of alterations in lactic dehydrogenase activity of body fluids in the diagnostic of malignant tumors.
Cancer 12 (1959) 27
218. WROBLEWSKI, F. ; Clinical significance of serum enzyme alterations associated with myocardial infarction.
Amer. Heart J. 54 (1957) 219
219. WROBLEWSKI, F. ; The clinical significance of transaminase activities of serum.
Am. J. Med. 1959, 911
219. WROBLEWSKI, F. , et al.
^a Science (washington 120 (1954) 3117
zit. n. Bergmeyer (17) S. 33

220. WROBLEWSKI, F. , J. S. LaDUE; Serum glutamix oxalacetic aminopherase (transaminase) in hepatitis.
J. med. Ass. 160 (1956) 1130
221. WROBLEWSKI, F. , J. S. LADUE;
Ann. Intern. Med. 45 (1956) 801
222. WROBLEWSKI, F. , J. S. LaDUE; Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of liver destruction and disease.
J. Lab. clin. Med. 44 (1954) 958
223. WROBLEWSKI, F. , J. S. LaDUE; Serum glutamic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.) 91 (1956) 569
224. WROBLEWSKI, F. , G. JERVIS, J. S. LaDUE; The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of SGOT alterations in acute hepatitis.
Ann. Int. Med. 45 (1956) 782
226. WROBLEWSKI, F. , P. RUEGSEGGER, J. S. LaDUE; Serum lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction.
Science (Lanc.) 123 (1956) 1122
227. WROBLEWSKI, F. and R. ; The clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions.
Ann. int. Med. 48 (1958) 813
228. ZAPFE, H. ; Die Bedeutung der SGOT für Diagnose und Prognose des Myokardinfarktes.
Ärztl. Wschr. 13 (1958) 1032
229. ZIEGENBEIN, R. ; Untersuchungen über die Heterogenität der Aldolase und der Transaminasen.
Klin. Wschr. 41 (1963) 1164
230. ZIMMERMANN, H. J. , H. J. WEINSEIN; Lactic dehydrogenase activity in human serum.
J. of Lab. and Clin. Med. 48 (1956) 607
231. ZIERLER, K. L. ; Muscle membrane as a dynamic structure its permeability to aldolase.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 75 (1958) 227.

VIII. L E B E N S L A U F

Als erstes von sieben Kindern der Eheleute Helmut und Maria Knüppel wurde ich am 6. Juni 1939 in Freital/Sachsen geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Düsseldorf und des Max Planck-Gymnasiums in Dortmund erhielt ich am 10. März 1960 das Reifezeugnis.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

Nach dem Physikum im Sommer 1962 studierte ich ein Semester als Austauschstudent in Berlin, kehrte dann nach Mainz zurück und bereite mich jetzt hier auf das medizinische Staatsexamen vor.

